

Jean-Bernard POTELLE

ETUDE CHROMOSOMIQUE D'UNE TRISOMIE 21
PARTIELLE AVEC TRANSLOCATION G/G

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 5 JUILLET 1974

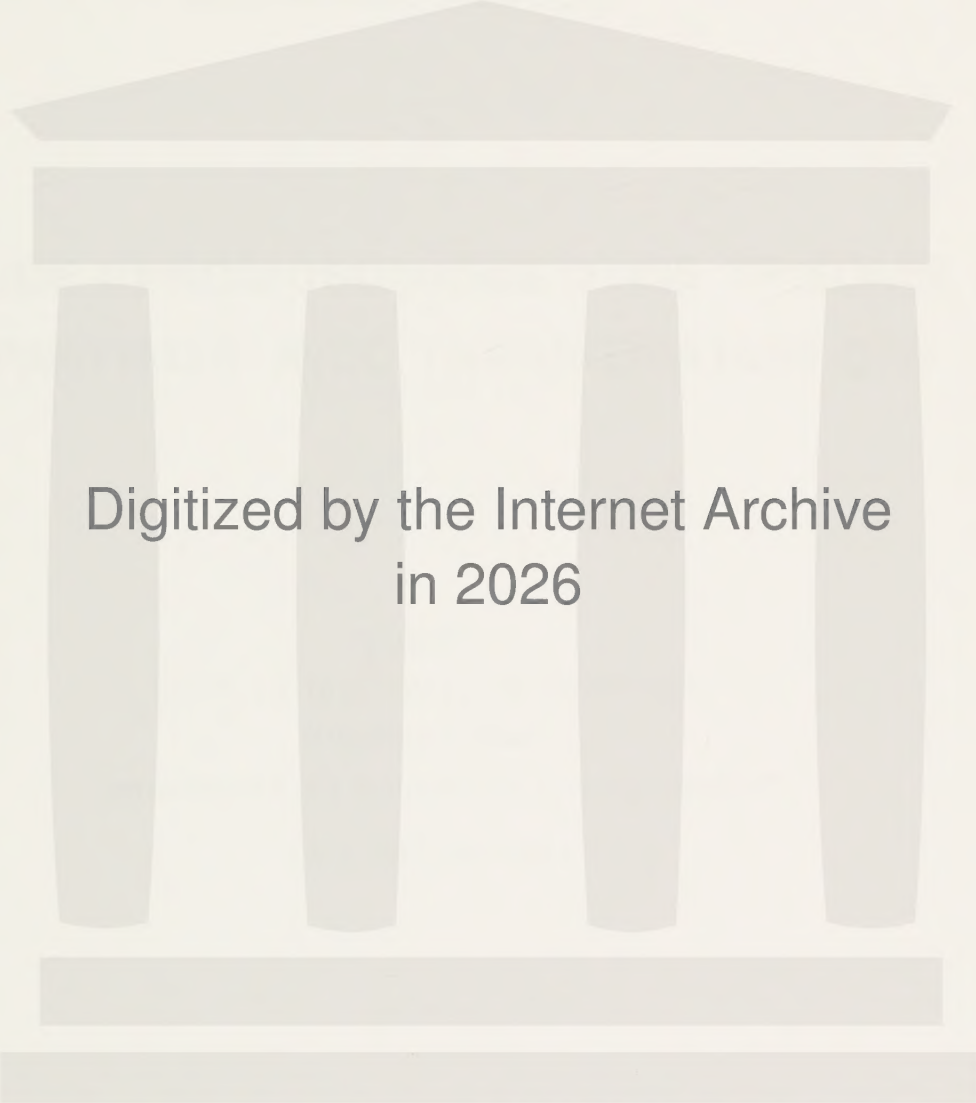
Président du Jury : Mr le Professeur BERNASCONI

Juges

: Mr le Professeur QUICHAUD

: Mr le Professeur PIUSSAN

: Mme le Professeur VENDRELY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551517_0007

Jean-Bernard POTELLE

ETUDE CHROMOSOMIQUE D'UNE TRISOMIE 21
PARTIELLE AVEC TRANSLOCATION G/G

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 5 JUILLET 1974

Président du Jury : Mr le Professeur BERNASCONI
Juges : Mr le Professeur QUICHAUD
: Mr le Professeur PIUSSAN
: Mme le Professeur VENDRELY

Jean-Benoît POTELLE

ETUDE CHROMOSOMIQUE D'UNE TRISOMIE 21
PARTIELLE AVEC TRANSLOCATION G 6



THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Médecine Générale)
PRÉSENTÉE ET SOUVERAÎNEMENT
LA FACULTÉ DE

Président du jury : Mr le Professeur J. VAN MARCK
Mr le Professeur G. J. VAN DER
Mr le Professeur P. J. VAN DER
Mr le Professeur VAN DER

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur BERNASCONI

Professeur titulaire de Cardiologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Croix de guerre 1939-1945

Chevalier des Palmes Académiques

Vous nous faites le grand honneur de présider cette
thèse. Soyez-en remercié profondément et veuillez
trouver ici l'expression de ma gratitude et de tout
mon respect.

A mes Juges,

Monsieur le Professeur V. QUICHAUD
Professeur titulaire de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service
Chevalier des Palmes Académiques

Vous nous honorez en acceptant de juger cette thèse. Je vous prie
d'accepter l'expression de toute ma gratitude et de mes remerciements

Madame le Professeur agrégé VFNDRELY
Maître de Conférence agrégé d'Histologie et d'Embryologie
Biologiste des Hôpitaux

Vous m'avez accueilli avec bienveillance dans votre service où j'ai
pu perfectionner mes connaissances en bénéficiant de votre aide si
précieuse. Vous m'avez prodigué généreusement des conseils éclairés
tout au long de la réalisation de ce travail. Je vous en exprime toute
ma reconnaissance, mon profond respect et vous remercie de tout coeur.

Monsieur le Professeur agrégé PIUSSAN
Maître de Conférence agrégé de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Croix de la Valeur Militaire.

Vous avez accepté avec tout l'intérêt dont je vous suis reconnaissant
de siéger parmi mes juges ; j'y suis très sensible et vous en remercie
bien sincèrement.

A mes Maîtres

A vous tous qui m'avez formé, guidé et aidé,

Je vous assure de mon indéfectible attachement et de
ma reconnaissance infinie.

Au Personnel du Laboratoire de Cytogénétique.

SOMMAIRE

	Pages
I) INTRODUCTION ET HISTORIQUE	1
II) LE CAS DE D. R.	6
A) Etude clinique de la proposante	7
B) Discussion	16
1) Morphologie du mongolien	
2) Aspect physique du myxoedémateux	
3) Diagnostic différentiel entre le mongolien et le myxoedémateux	
4) Mongolisme et hypothyroïdisme	
a) Mise en évidence d'une relation entre mongolisme et hypothyroïdisme	
b) Rapports entre hypothyroïdisme et mongolisme	
5) Les dermatoglyphes	
a) Les dermatoglyphes normaux	
b) Les dermatoglyphes des mongoliens	
c) Les dermatoglyphes de D. R.	
C) Conclusions	41
III) ETUDE DU CARYOTYPE	44
A) Description du caryotype de D. R.	45
B) Discussion	49
1) La trisomie 22	
2) Identification du fragment chromosomique supplémentaire	
a) Les nouvelles techniques d'étude du caryotype humain	
b) Identification du fragment chromosomique supplémentaire par dénaturation des chromosomes	
IV) CONCLUSIONS	62
V) BIBLIOGRAPHIE	I

I - INTRODUCTION et HISTORIQUE

La trisomie 21 dont l'existence détermine le syndrome appelé couramment (et improprement) mongolisme présente une importance pratique considérable tant sur le plan médical que sur le plan social. C'est, en effet, la seule trisomie qui soit viable et les patients qui la portent vivent de plus en plus longtemps du fait des progrès de l'hygiène et des soins médicaux. Les trisomiques 21 représentent actuellement près d'un tiers des enfants franchement anormaux.

D'après les résultats récemment publiés par Patricia JACOBS (1974) et portant sur une série totale de 43 000 caryotypes chez des nouveau-nés (dont 11680 étudiés par P. JACOBS) il apparaît que 0,56 p 100 des nouveau-nés vivants ont une anomalie chromosomique, près de 0,15 p 100 présentant une trisomie 21. Ces résultats sont d'ailleurs en accord avec ceux des études prospectives du Deutsche Forschungsgemeinschaft qui donnent également 0,15 p 100 de trisomiques 21 sur 9770 naissances, soit 1 pour 651 naissances (rapporté par Degenhart 1974).

Si l'on considère, non plus les bébés nés vivants, mais les produits d'avortement on constate que cette anomalie est beaucoup plus fréquente chez l'embryon. BOUE et BOUE (1973) trouvent environ 62 p 100 d'anomalies chromosomiques dans les produits d'avortement au premier trimestre de la grossesse, dont la moitié sont des trisomies de différents autosomes, 8 p 100 concernant des trisomies 21.

Il est difficile d'évaluer de façon sûre le risque de l'existence d'une anomalie chromosomique à la conception. Les données de la conférence de Genève en 1966 indiquaient que, sur 100 conceptions, 3 au moins devaient donner lieu à un embryon avec un caryotype anormal. Plus récemment, P. JACOBS estime sur des bases plus solides que 6 p 100 des conceptions reconnues présentent une anomalie chromosomique. On peut donc déduire de ce qui précède que sur 200 conceptions une trisomie 21 est réalisée, mais que plus des deux tiers de ces embryons trisomiques 21 sont normalement éliminés par avortement.

Cet accident de la méiose est donc relativement fréquent. Liée au mécanisme même de la disjonction des chromosomes, la trisomie n'est d'ailleurs pas

spécifique de l'espèce humaine puisqu'on l'a récemment décrite chez un primate non humain, un chimpanzé femelle (*Pan Troglodytes*) qui présentait les symptômes cliniques du mongolisme.

Sur le plan purement cytogénétique, on peut classer les trisomies de la façon suivante :

-1) La trisomie 21 typique (3 chromosomes 21 libres) qui apparaît dans 95 p 100 des cas de mongolisme.

- 2) La mosaïque composée d'une association de cellules normales à 46 chromosomes et de cellules trisomiques se rencontrant dans 2 p 100 des cas environ.

- 3) La fusion du chromosome supplémentaire avec un chromosome D (le plus souvent le 14) ou un chromosome G (le 21 ou le 22) dans 5 p 100 des cas. Mais 1,4 p 100 des cas seulement concernent les translocations G/G/ (RICHARDS, 1967). La très grande majorité des cas de translocation réalise une fusion centrique, les deux chromosomes étant associés au niveau du centromère. La fusion en tandem est si exceptionnelle qu'elle n'entre pas dans une statistique. Quant à la trisomie partielle représentée par un fragment de chromosome 21 s'ajoutant aux deux chromosomes normaux, elle est également exceptionnelle.

Ces considérations numériques nous permettent de situer le cas de D. R. - que nous présentons dans cette thèse - parmi les accidents chromosomiques les plus rares et les plus improbables en ce qui concerne les anomalies des chromosomes 21. En effet, si la trisomie 21 est d'observation courante, la trisomie 21 partielle avec translocation en tandem d'un fragment de chromosome 21 n'est presque jamais rencontrée. Nous n'avons pu relever que deux cas comparables dans toute la littérature.

Exceptionnelle par son caryotype, D. R. soulève également des problèmes très intéressants sur le plan clinique, elle associe en effet un syndrome de trisomie 21 partielle avec un hypothyroïdisme, ce qui nous a donné l'occasion d'essayer de faire le point de la question de l'association entre mongolisme et hypothyroïdie qui a fait l'objet de nombreux travaux au cours de la dernière décennie. Enfin, le fait que la patiente présente également un diabète a suscité des problèmes techniques de culture. Les cellules ne poussaient pas lors des crises de diabète, et ce n'est qu'après plusieurs tentatives et après un traitement efficace du

diabète que nous avons pu réussir une culture avec un nombre suffisant de mitoses pour effectuer le caryotype.

En définitive, le diagnostic cytogénétique de l'anomalie présentée par D. R. n'a été possible que grâce à une confrontation attentive des données cliniques et des images chromosomiques. C'est un exemple typique de la collaboration étroite entre cliniciens et cytogénéticiens qui est indispensable pour résoudre les problèmes posés par aberrations chromosomiques complexes et dont l'interprétation n'est pas évidente.

HISTORIQUE

Le mongolisme n'est pas une maladie récente, induite par la civilisation. Le mongolisme est présente depuis que la race humaine existe. BROTHWELL DR : dans "A possible case of mongolism in a Saxon population" relate la découverte, dans une tombe du 8ème siècle, d'un crâne d'enfant âgé, estime-t-on, de 9 ans et présentant l'aspect du mongolisme. JORDENS, en 1650, peignait dans le tableau "Le satyre et le paysan" exposé au Musée Royal de Bruxelles un enfant qui, d'après SIEGERT, représenterait un mongolien.

Le mongolisme est, de toutes les dystrophies la plus fréquente. SEGUN, en 1846, décrit l'"Idiotie furfuracée". Vingt ans plus tard LANGDOM - DOWN, en 1866, isole, parmi les débiles mentaux des asiles d'aliénés, un ensemble d'individus ayant les mêmes caractéristiques, LANGDOM - DOWN présente la maladie, en raison de ressemblances physiques avec les hommes de la race mongole, sous le terme d'"Idiotie mongolienne".

A la suite des travaux de LANGDOM - DOWN, de nombreux auteurs publièrent leurs observations à propos des mongoliens. Nous citerons ici les plus marquants.

- OLIVIER, en 1891, communique le résultat de ses observations sur les signes oculaires.

- PENROSE, en 1954, affirme l'existence d'une relation entre la fréquence des naissances d'enfants mongoliens et l'âge avancé de la mère.

- J. LEJEUNE, M. GAUTIER, R. TURPIN en 1959, mettent en évidence l'existence d'un chromosome surnuméraire chez tous les sujets atteints de mongolisme.

Le mongolien possède donc 47 chromosomes alors que le sujet normal n'en possède que 46 : 44 autosomes et 2 hétérochromosomes ou gonosomes X et Y chez le mâle, X et X chez la femelle. Le chromosome surnuméraire est le chromosome n° 21; ainsi, alors que le sujet normal a, dans son noyau, 2 chromosomes 21 le mongolien en possède 3. Dès lors, le terme de "Mongolien" a été critiqué il vaut mieux user du terme "Syndrome de DOWN" ou "TRISOMIE 21".

Le mongolisme fut la première anomalie chromosomique individualisée. Depuis, les progrès de la génétique humaine furent rapides ; d'autres trisomies furent mises en évidence parmi lesquelles la trisomie 18 ou trisomie E, la trisomie 13-15, ou trisomie D...

Aujourd'hui, les nouvelles techniques d'individualisation des chromosomes sont multiples ; nous n'en citerons que trois :

- Identification des chromosomes par la fluorescence.
- Digestion enzymatique des chromosomes par la trypsine.
- Dénaturation ménagée des chromosomes par la chaleur.

c'est cette dernière technique qui nous permet d'étudier le cas de la jeune D. R. atteinte d'une trisomie 21 partielle.

II - LE CAS DE D. R.

A) ETUDE CLINIQUE DE LA PROPOSANTE D. R.

L'enfant D. R. de sexe féminin est née le 01. 06. 1949. L'accouchement fut normal après une grossesse sans particularité, le poids de naissance était de 4 kg, donc légèrement supérieur à la normale. Les parents sont normaux, la mère n'est pas diabétique. On ne connaît pas l'âge exact de la mère mais il est vraisemblable qu'elle avait entre 20 et 25 ans lors de la naissance de l'enfant.

. L'évolution psychomotrice de l'enfant est fort ralentie :

- elle marche seule à 18 mois
- elle commence à parler à 3 ans
- ce n'est qu'en 1952 que l'on évoque le diagnostic possible de mongolisme

L'enfant va toutefois à l'école jusqu'à l'âge de 7 ans, elle est retirée de cette école car elle perturbait trop la classe, D. R. reste alors dans le milieu familial.

- on note une certaine attirance pour la musique.

. en 1955, à l'âge de 6 ans, on découvre que ses cheveux sont secs et cassants.

. en 1957, le diagnostic de diabète est porté.

Description clinique

1) L'extrémité céphalique

- Le visage est arrondi, bouffi, rougeaud, avec de nombreuses dilata-tions artériolo-capillaires ou télangiectasies prédominant au men-ton, sur les joues et au niveau frontal en position sus-nasale.
- les yeux ne présentent pas d'épicanthus, il semble exister un léger écartement des yeux, les fentes palpébrales sont légèrement obliques de bas en haut et de dedans en dehors.
- la racine du nez est aplatie et élargie, l'ensellure nasale est très pro-noncée.
- il n'existe pas de rétrognathisme.
- microcéphalie légère.
- les oreilles sont de petite taille, elles sont normalement ourlées, et normalement implantées, il existe cependant une légère déformation

de l'hélix à sa partie supérieure et du côté gauche.

- les cheveux sont secs et cassants.

- le cou est court et épais.

2) Le thorax et le tronc

Le thorax apparaît comme étant mal développé mais les examens radiologiques montrent une cage thoracique symétrique et normale, il existe une légère cyphose au niveau des premières vertèbres dorsales ainsi qu'une légère hyperlordose lombaire compensatrice. L'abdomen est proéminent, il n'existe pas de hernie ombilicale. La peau est sèche, ridée, infiltrée, une certaine adiposité est constatée. Les caractères sexuels secondaires sont présents et normaux, la pilosité sexuelle est fort peu développée.

3) Les membres

En position anatomique, il existe un cubitus valgus ainsi qu'un genu valgus, la jambe droite présente du côté interne et au tiers supérieur une cicatrice d'une brûlure ancienne. Le tégument est à ce niveau parcheminé, de couleur brune et est revascularisé par de nombreux petits vaisseaux apparents.

Fait capital : la paume des mains ne présente pas de pli palmaire unique mais un pli de flexion proximal et un pli de flexion distal. La main est courte, trapue, le doigt III présente une légère désaxation du côté hypothénarien. Les dermatoglyphes ne présentent pas l'ensemble des caractères qu'ils ont généralement dans la trisomie 21.

4) Les différents appareils

- Appareil cardiovasculaire

Il existe un élargissement radiographique de la silhouette cardiaque sans surcharge du lit vasculaire pulmonaire, l'auscultation révèle un souffle systolique aux foyers mitral et tricuspideen, le rythme cardiaque est régulier sans extrasystole, la tension est normale : 16,5/8. Il n'existe pas de signe de Harzer, de reflux hépato-jugulaire, d'œdème aux membres inférieurs.

- Appareil pulmonaire

Il est normal, il n'y a pas d'hippocratisme digital.



Photo n°1 : Tête de face



Photo n°2 : Profil droit



Photo n°3 : Face

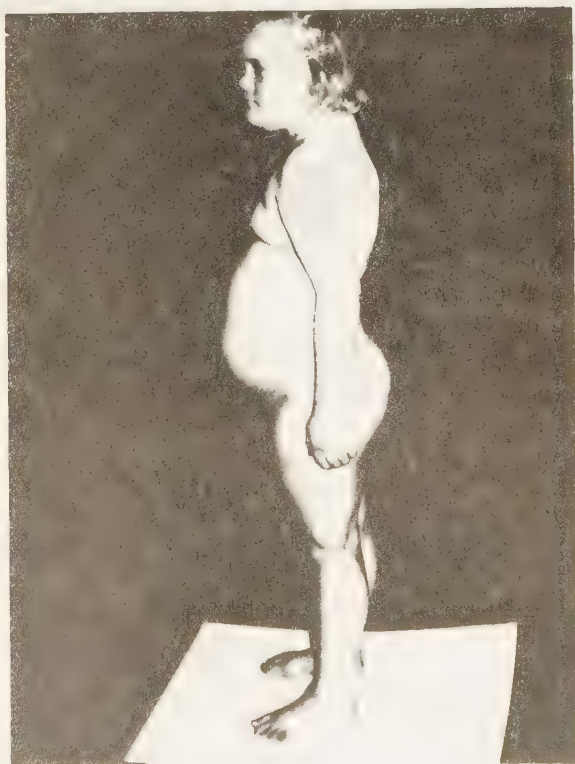


Photo n°4 : Profil gauche



Photo n°5 : D. R. à l'âge de 20 mois. 0,90 m



Photo n°6 : D. R. à l'âge de 9 ans. 1,20 m

- Appareil digestif

Les dents sont implantées normalement mais cariées, il existe une hépatomégalie discrète.

- Appareil urinaire

Il existe une atrophie rénale bilatérale, selon les radiographies la hauteur du rein gauche est de 9,5 cm, celle du rein droit est de 10,5 cm, les troubles sécrétoires et excrétoires sont modérés, l'opacification vésicale se réalise dans un temps relativement précoce, à la 25ème minute la vessie commence à s'opacifier.

- Appareil génital

Les caractères sexuels secondaires sont présents, les premières règles sont apparues à 21 ans ; depuis lors, les menstruations sont très irrégulières, les périodes d'aménorrhée peuvent atteindre trois mois.

- Appareil splénoganglionnaire

Il est normal, sans splénomégalie et sans adénopathie.

- Appareil neurologique

Les sensibilités superficielles et profondes ne sont pas altérées, les réflexes ostéotendineux sont diminués aux membres supérieurs et sont pratiquement absents aux membres inférieurs.

Il n'existe pas de signe de Babinski

- On note une certaine hyperlaxité ligamentaire.

5) Les examens radiographiques

Ils ont montré une ostéoporose diffuse au niveau des épaules, des coudes, des genoux, du bassin, une microcéphalie sans image anormale, la selle turcique ne présente pas d'anomalie radiologique.

6) Morphogramme de D. R.

En février 1973.

- taille 1,33 m

- Poids 40,700 kg

- tour du poignet 13,5 cm
- tour du milieu de l'avant-bras 15 cm
- tour du milieu du bras 22 cm
- diamètre biacromial 39 cm
- membre supérieur droit long de 47,5 cm
- membre supérieur gauche long de 50,5 cm
- tour de cheville 18 cm
- tour du mollet 25 cm
- tour du tiers moyen de la cuisse 39 cm
- membre inférieur droit et gauche long de 57 cm
- longueur du pied 19,5 cm
- tour de tête au niveau frontal 50 cm
- tour du cou 32 cm
- tour de poitrine 78 cm
- tour de taille 74 cm
- tour de hanche 82 cm

Bilan endocrinien

En 1957, le diagnostic de diabète est porté à l'âge de huit ans, ce diabète est traité par l'insuline ordinaire à raison de 09 unités le matin, 09 unités le midi, et par 14 unités d'insuline RAPITARD le soir.

En 1973, à l'occasion d'une hospitalisation pour infection urinaire un bilan thyroïdien est effectué, les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sont dosées à plusieurs reprises :

- le 20.02.73 T3 T4 = 0,8 microgramme pour 100 ml de sang.
- le 04.03.73 T3 T4 = 2,8
- le 12.03.73. T3 T4 = 1,2.
- le 04.04.73. T3 T4 = 3,6.
- le 01.06.73. T3 T4 = 2,0.
- le 02.06.73. T3 T4 = 1,6.

Le taux normal est compris entre 3,0 et 6,4 microgrammes pour 100 ml de sang.

L'iode protéique est dosé

- le 29.05.73. l'iode protéique est à 6,80 microgramme pour 100 ml,
la normale est entre 4,50 et 8,50 microgramme pour 100 ml.

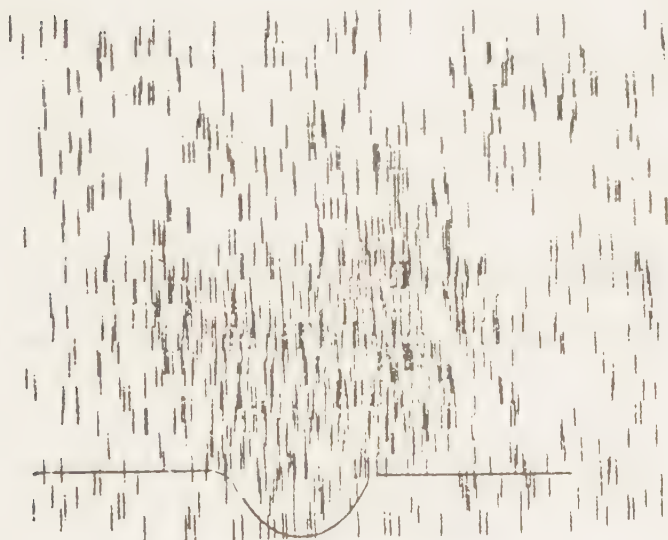
Le test de fixation de l'iode 131 radioactif à la thyroïde sans stimulation par la T.S.H. montre un taux de fixation au niveau de la thyroïde à la 24ème heure de 12,2 pour 100, en rapport avec une insuffisance thyroïdienne comme l'objectivaient déjà les résultats des dosages hormonaux.

La cartographie, du fait du taux de fixation bas, est de faible densité, elle permet de mettre en évidence une thyroïde en place.

Après cinq jours de T.S.H. le taux de fixation au niveau de la thyroïde à la 24ème heure passe de 12,2 pour 100 à 36,6 pour 100.

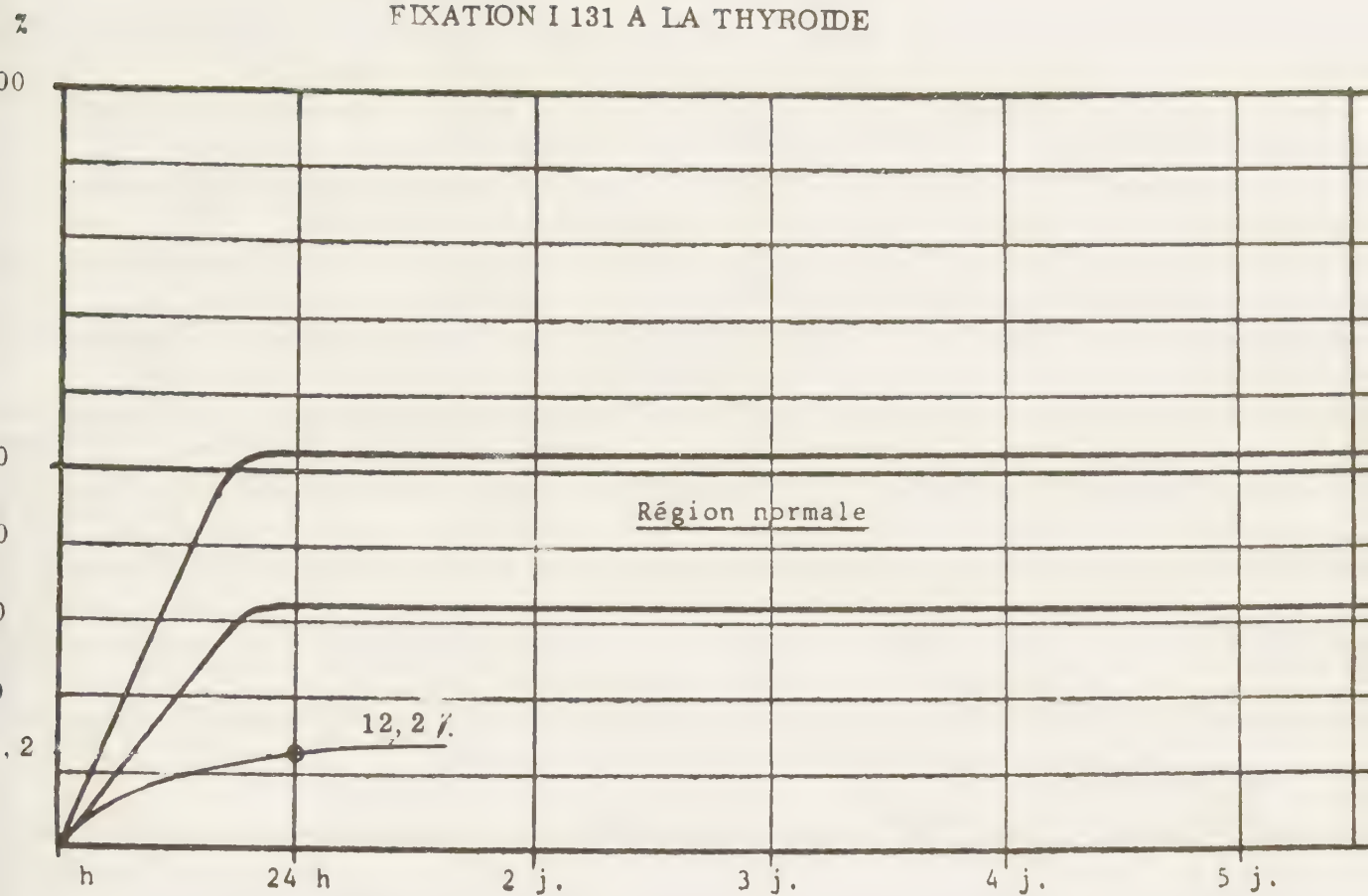
En conclusion il existe une hypothyroïdie d'origine haute.

La radiographie de la selle turcique est normale.



Cartographie Thyroïdienne

FIXATION I 131 A LA THYROIDE



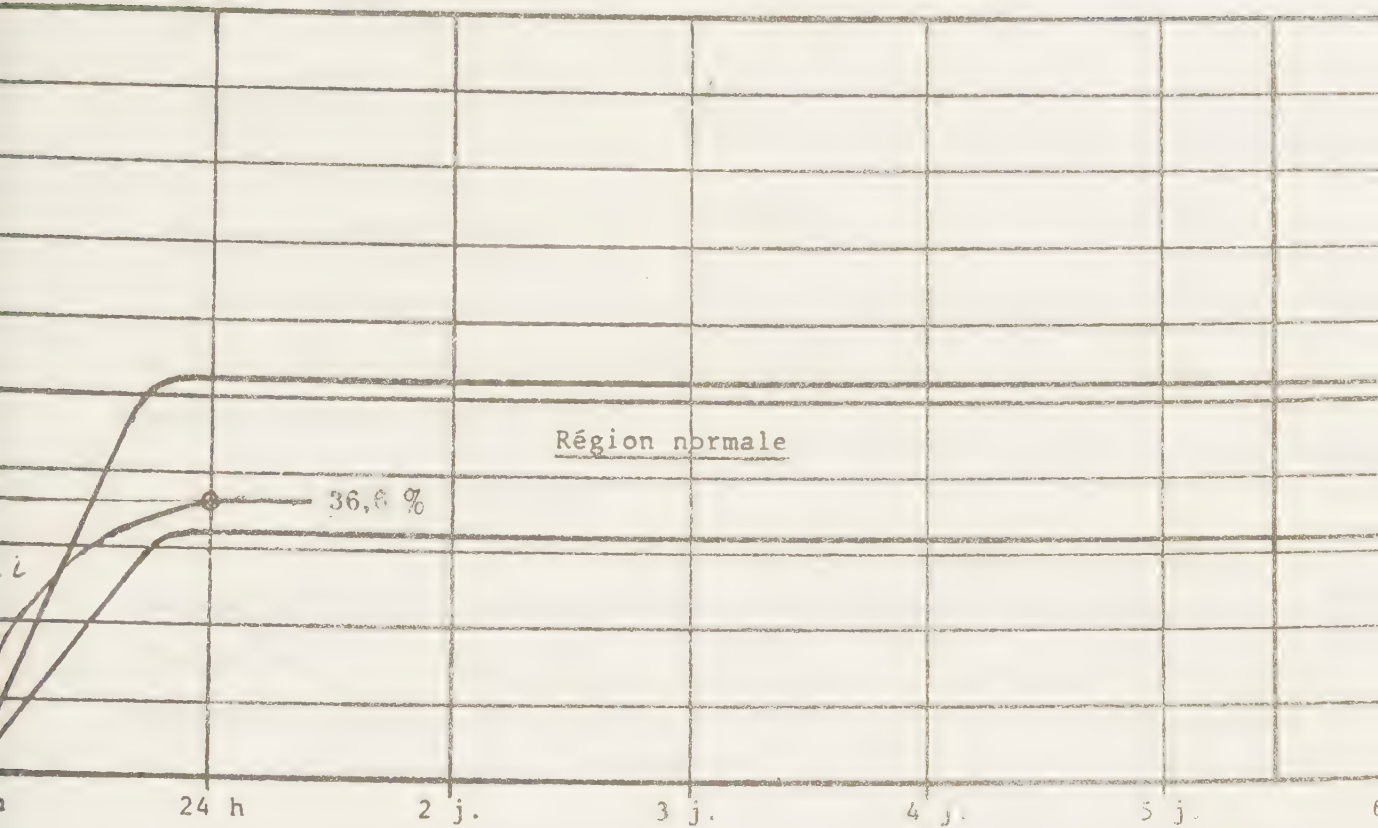
	HYPO.	NORMAL	HYPER.
RES O MAT T 3		1,17 0,92	0,81
RES O MAT T 4	2,4	5,8	13,7
INDEX DE THYROXINE LIBRE	2,6	5,9	13,8

Le taux de fixation au niveau de la thyroïde à la 24è heure est bas, ceci en rapport avec une insuffisance thyroïdienne, comme l'atteste le résultat des dosages hormonaux.

Du fait du taux de fixation bas, la cartographie est de faible densité. Elle permet de mettre en évidence une thyroïde en place.

En CONCLUSION, l'aspect est celui d'une hypothyroïdie.

FIXATION I 131 A LA THYROÏDE après 5 jours sous TSH



	HYPO.	NORMAL	HYPÉR.
ES O MAT T 3	1,17	0,81	
ES O MAT T 4	5,8	13,7	
NDEX DE THYROXINE LIBRE	5,9	13,8	

Sous T. SH. , le taux de fixation au niveau de la thyroïde à la 24è heure passe de 12 à 36,6 %.

En CONCLUSION, le test de stimulation permet de confirmer l'existence d'une hypothyroïdie d'origine haute.

B - DISCUSSION

1) Morphologie du mongolien

La morphologie des trisomiques 21 est actuellement bien connue, le faciès, l'aspect général permettent d'évoquer au premier coup d'oeil le diagnostic. Nous n'envisagerons ici que les principaux signes.

a) Le crâne et le cou

Le crâne est petit, l'enfant est un microcéphale, l'extrémité céphalique est aplatie d'avant en arrière c'est la brachycéphalie, la nuque large, l'occiput plat, il y a disparition des bosses occipitales, le visage est rond, les saillies des orbites et des pommettes ont disparu, le visage est sans rides d'expression, le cou tassé, court.

b) Les yeux et les paupières

Il faut noter l'écartement des yeux ou hypertélorisme cet écartement exagéré des yeux se rencontre également chez le prématuré normal et chez l'enfant nouveau-né normal, cette augmentation n'est qu'illusion due à l'obliquité des fentes palpébrales et à l'épicanthus chez les trisomiques 21.

Les yeux sont petits car il y a hypogénésie des orbites.

Les fentes palpébrales sont obliques de dedans en dehors et de bas en haut.

Les sourcils sont peu développés essentiellement au niveau de la "queue" c'est-à-dire de la partie externe, ce signe est inconstant : certains mongoliens ont, en effet, des sourcils qui se rejoignent au-dessus de la racine du nez.

L'épicanthus palpebralis est une troisième paupière, un repli cutané partant de la paupière supérieure et se terminant au-dessus du sillon naso-génien, cet épicanthus recouvre l'angle interne de l'oeil et cache ainsi la caroncule de l'oeil. Il faut faire le diagnostic différentiel avec l'épicanthus des asiatiques, ce dernier part du pli tarsal qu'il prolonge vers le bas alors que chez le mongolien l'épicanthus prend naissance au-dessus du pli tarsal ; de plus l'épicanthus des mongoliens est asymétrique, il est symétrique dans la race jaune.

L'infection chronique des paupières est fréquente de même qu'une conjonctivite chronique en association, réalisant le tableau de blépharoconjonctivite.

Plus rarement sont associés :

- strabisme concomitant : absence de parallélisme entre les axes optiques des deux yeux, essentiellement convergents.
- nystagmus.
- cataracte nucléaire acquise, la cataracte congénitale étant rare.
- taies cornéennes.
- kératocone.

L'iris possède une couronne de petites taches blanches : les taches de BRUSHFIELD, bien visibles quand l'iris est de couleur claire. Les mongoliens présentent souvent une excentration de la pupille en-dedans et au moins d'un côté. Le fond d'oeil est normal.

c) La bouche

Elle est caractérisée par sa béance, le mongolien reste bouche entr'ouverte, les commissures des lèvres sont inclinées en bas et en dehors, l'orifice buccal est étroit, la lèvre inférieure est éversée, sèche, fissurée.

La cavité buccale est petite, irrégulière, dysmorphique, ce qui explique la proscidence de la langue qui, de plus, est scrotale, crevassée.

La mâchoire supérieure est courte et la voûte palatine ogivale. Il existe un prognatisme du maxillaire inférieur, une hypertrophie gingivale avec des lésions de stomatite.

La dentition est tardive, irrégulière, la première dent apparaît généralement après un an, l'ordre d'apparition des dents n'est pas respecté, toutes les dents ne sont pas présentes, certains germes dentaires sont absents. La dentition définitive présente les mêmes anomalies, l'implantation dentaire est irrégulière, la taille est variable : micro et macrodontie. Cette mauvaise dentition explique le défaut de mastication : les mongoliens ne peuvent ingérer que des bouillies ou des aliments hachés pendant longtemps.

d) le nez

Le nez est aplati, court, l'extrémité relevée, l'ensellure nasale est aplatie en raison de l'agénésie partielle des os du nez.

e) Les oreilles

Les oreilles des mongoliens sont asymétriques, petites, mal ourlées, leur insertion est irrégulière, l'hélix est dystrophique, le conduit auditif externe est peu profond et étroit.

f) Les mains

Les mains sont petites, larges, courtes, massives et dodues, ce sont des "mains en battoir", des "mains foetales" (VAN DER SCHEER). Les doigts sont divergents chez le nourrisson, ils paraissent égaux c'est l'équidactylie ; plus tard le retard de croissance se manifestera au niveau des doigts II. III. IV.

Le pouce ou doigt I est petit, mal développé et mal implanté, l'implantation du pouce est haute, la distance qui sépare sa base de celle de l'index est trop importante cet aspect est dû à l'hypotrophie du métacarpien I.

L'auriculaire ou doigt V est raccourci; comme pour le pouce, il y a hypotrophie du métacarpien V, il est de plus fin, gracile, incurvé vers l'extérieur c'est la clinodactylie, le doigt est implanté bas.

L'index, le majeur et l'annulaire sont de même taille, ils sont courts et épais avec une hypotrophie de la phalangette.

Nous consacrerons un chapitre particulier à la palmoscopie et à la dactyloscopie.

g) Les pieds

Les pieds sont également courts, plats, carrés, les orteils petits, le gros orteil est divergent, il existe un sillon vertical du premier espace interdigital jusqu'au milieu de la plante du pied ; c'est ce que l'on appelle l'incisure verticale.

h) Le tronc

Le thorax est évasé, l'abdomen est hypotonique, distendu, on trouve fréquemment une hernie ombilicale. En position assise le rachis apparaît hyperlordotique alors qu'en position debout il est rectiligne et sans courbure. Les organes génitaux externes sont peu développés, il existe une cryptorchidie chez un quart des garçons trisomiques 21.

1) Les malformations associées

les malformations cardiaques

ROWE et USHIDA, en 1961, avancent le chiffre de 40 % et cela semble près de la réalité ; cette statistique a été établie grâce à de nouveaux moyens de diagnostic tel que le cathétérisme. NOUAILLE et GAUTIER, en 1964, sur 250 autopsies d'enfants cardiaques de moins de 15 mois trouvent 8 cas de mongolisme

Malformations reconnues	ROWE et USCHIDA 1961	NOUAILLE et GAUTIER 1964
Canal atrio-ventriculaire commun	22	20
Communication inter-ventriculaire	23	11
Ostium primum	3	3
Canal artériel	7	4
Ostium secundum	6	0
Sous-clavière anormale	5	0
Tétrade de FALLOT	1	6
Sténose pulmonaire simple	1	1
Cas équivoque	2	0
Polyshunt	0	1
Nombre total de cas	70	46

tableau d'après R. MALLET et B. LABRUNE (1967)

Les malformations cutanées

Ce sont les secondes par ordre de fréquence, on peut voir :

- bec de lièvre.
- sclérodermie.
- hyperlaxité cutanée et ligamentaire.
- spina bifida de tous les degrés.

Les malformations digestives.

Les principales malformations sont :

- hernies ombilicales congénitales dues à une insuffisance pariétale.
- atrésie congénitale de l'oesophage.
- sténose du pylore : 1/3 des sténoses du pylore opérées sont effectuées sur des trisomiques 21 (BODIAN et coll, 1952).
- malformations des voies biliaires.
- pancréas annulaire : 20 % des cas de pancréas annulaire surviennent chez des trisomiques 21.
- dolicholon, mégacolon congénital, véritable maladie de HIRSCHPRUNG.
- imperforation anale.

Les malformations urogénitales.

Chez le garçon la cryptorchidie est très fréquente, souvent il s'agit d'une ectopie testiculaire unilatérale ; il peut exister aussi une monorchidie, un hypospadias, un rein kystique, une hypertrophie vésicale. Chez la fille, l'atrésie vaginale serait fréquemment présente avec une hypertrophie des petites lèvres et du clitoris.

Les malformations orthopédiques et ostéotendineuses.

Le bassin des mongoliens est anormal, le toit du cotyle est plat et horizontal, les ailes iliaques sont élargies, la luxation de la hanche est donc très rare.

On observe fréquemment des coxa valga bilatérales, des pieds bots, ces derniers sont 20 fois plus fréquents chez les mongoliens que chez les enfants normaux.

Au niveau des mains, on trouve aussi des syndactylies, des polydactylies.

Autres malformations

- lobes pulmonaires surnuméraires.
- malformations du diaphragme.

2) Aspect physique du myxoedémateux

Depuis longtemps les médecins savent reconnaître l'insuffisance thyroïdienne lorsqu'elle donne au sujet une morphologie caricaturale. La dysmorphie est le résultat d'une infiltration des téguments par un oedème dur, particulier : le myxoedème.

L'infiltration mucoïde ou faux oedème dur, donne au sujet un aspect évocateur. Elle prédomine à la face et aux extrémités, la face est arrondie, les paupières sont boursouflées, le nez élargi, les lèvres et les oreilles épaisses. Les membres sont augmentés en volume, cylindroïdes. Les mains et les pieds élargis, les doigts boudinés. L'infiltration sous-cutanée atteint la paroi abdominale, le tronc, et l'on peut palper des masses pseudo-lipomateuses dans les aisselles, dans les creux sus-claviculaires. La peau ne se laisse pas plisser, elle est sèche, rugueuse, ichtyosique, jaune cireuse, sauf aux pommettes, volontiers roses, la sudation est tarie.

Les cheveux et les poils se raréfient, en particulier à la partie externe du sourcil, ils se modifient devenant secs et cassants de même que les ongles qui se fendillent ; les dents sont cariées.

L'infiltration myxoedémateuse des muqueuses est très caractéristique, elle est facile à affirmer dès l'ouverture de la bouche devant une grosse langue étalée. Cette macroglossie peut jouer un rôle dans la difficulté de la parole, la gêne à la déglutition, en même temps que l'infiltration possible de la muqueuse bucco-pharyngée. L'atteinte muqueuse peut encore expliquer une dysphonie, une diminution de l'acuité auditive par infiltration de la trompe d'Eustache.

A tous ces signes évocateurs s'associe un ralentissement évident de l'activité, les mouvements sont rares, lents, maladroits. Le malade qui se plaint de frilosité reste volontiers dans son lit, somnolent. L'interrogatoire est difficile ; l'audition est souvent mauvaise, la compréhension des questions est lente. Les réponses retardées, prononcées d'une voix lente et cassée, confirment encore le diagnostic s'il en était besoin. La mémoire est affaiblie, le malade est indifférent à ce qui l'entoure, son affectivité est diminuée, mais le jugement semble bien conservé. Ce malade apparemment peu exigeant est facilement irritable.

Les trisomiques 21 et les myxoedémateux ne se ressemblent pas, néanmoins la confusion est loin d'être exceptionnelle.

Les signes du diagnostic	Le trisomique 21	Le myxoedemateux
Date du diagnostic	Dès la naissance	Après 2 ou 3 mois
Le crâne	Brachycéphalie	Normal
Les yeux	Petits, obliques, Hypertélorisme	Normaux
L'épicanthus	Présent	Absent
Les orbites	Hypogénésie, hypoplasie	Normales
Le nez	Petit, racine aplatie	Normal
La bouche	Ouverte	Ouverte
La langue	Proscidente, scrotale	Macroglossie
Les oreilles	Dystrophiques, petites asymétriques	Normales
Les mains	Courtes, larges carrées, Vème doigt petit, incurvé	Courtes, larges, infiltrées: 3 plis de flexion à prox, 1 distal, 1 opposition au pouce
Les pieds	Courts et larges, carrés Incisure plantaire	Courts et larges
Les téguments	Secs, rugueux, desquamant	Secs, infiltrés, troubles vaso-moteurs, cheveux rares, syndrome de la queue du sourcil
Thorax	Evasé	Infiltré
Abdomen	Hypotonique, distendu, hernie ombilicale	Infiltré, masses pseudo-lipomateuses.
Tonus	Flaccidité et hyperlaxité	Normal
Audition	Normale	Mauvaise
Compréhension	Mauvaise, anormale, réduite	Lente, jugement conservé
Activité	Variable	ralentie, indifférent à ce qui l'entoure
Affection	Souvent augmentée avec une hyper-émotivité	Diminuée
Caractère	Variable, docile, gai, irritable, coléreux, agressif, méchant	Apathie, indifférence
Métabolisme basal	Normal	Diminué
Cholestérol	Normal ou abaissé	Très augmenté
Sensibilité à la chaleur	Normale	Exaltée
Iode sérique	Normal	Diminué
Fixation de l'I	Normale	Abaissée
radio-actif		
Injection d'extrait thyroïdien	Aucun résultat ou excitation	Résultat immédiat
Cœur - Rythme	Normal	Bradycardie
Température	Normale	Hypothermie
Transit intestin	Normal	Constipation
Ossification	Irrégulièrement retardée	Retardée, dysgénésie
EEG	Pas d'altérations majeures	Rythme ralenti, ondes alpha rares ou absentes bas voltage

4) Mongolisme et hypothyroïdisme

Chez le mongolien un certain nombre de glandes endocrines ne paraissent pas gravement altérées dans leur fonctionnement. Les parathyroïdes, les glandes surrénales ne présentent pas d'anomalie, les glandes endocrines sexuelles ont paru longtemps déficientes chez le mongolien en raison de l'apathie, du retard pubertaire. La masturbation est fréquente à partir de 14 ans, la pilosité est très développée. On ne trouve pas d'anomalie des glandes sexuelles chez la fille, plusieurs mongoliennes ont fait preuve de leur fécondité. La possibilité de procréation des garçons est supposée. Dans ces conditions il est raisonnable d'admettre qu'il n'existe pas de troubles des glandes sexuelles.

Quant au pancréas, il est généralement normal.

L'association diabète et trisomie 21 rencontrée chez D. R. n'est pas fréquente.

Toutefois dans la littérature, on retrouve quelques cas d'association entre le mongolisme et le diabète :

- CONE (1954) en cite un cas.
- SHER et JOFFE (1954) font état d'un ictère hémolytique chez un mongolien diabétique.
- PONGIGLIONE et BEZANTE (1965) en rapportent trois cas.
- DOUGLAS et coll (1968) décrivent un cas d'association de diabète et d'hypothyroïdie chez une mongolienne âgée de 13 ans et demi.

a) Mise en évidence d'une relation entre mongolisme et hypothyroïdisme

L'association de l'hypothyroïdisme et de la trisomie 21 est rare mais non exceptionnelle. AARSKOG, en 1969, n'en avait trouvé que 12 cas publiés jusqu'alors. RUVALCABA et Coll, en 1969, étudiant une série de 307 enfants trisomiques 21, trouvent un goître chez 6 d'entre eux. En 1970, VANHAELST en cite deux cas ; la même année, SCHULLER, étudiant l'activité thyroïdienne chez 20 enfants trisomiques 21, trouve une activité thyroïdienne normale chez 19 d'entre eux et légèrement abaissée dans un cas. VERMA et GHAI, en 1971, citent deux cas.

De tels cas présentent néanmoins un intérêt considérable sur le plan de l'étiologie car le risque d'association "par hasard" de trisomie 21 et d'hypothyroïdie peut être évalué à moins de 1 sur un million. On conçoit que cette

association, lorsqu'elle est rencontrée, soit étudiée avec beaucoup de soin, surtout depuis que les travaux princeps de MELLON et coll, en 1963, ont mis en évidence la présence très fréquente d'anticorps antithyroïdiens non seulement dans le sérum de sujets mongoliens, mais également dans celui de leurs parents. Ces observations ont donné lieu à toute une série de travaux dans le monde entier. SAXENA et PRYLES en 1965, confirment cette fréquence inhabituelle d'auto-immunité thyroïdienne chez les enfants mongoliens tandis que FIALKOW et Coll, en 1965, la confirmaient pour les mères d'enfants mongoliens

BURGIO et coll, en 1966, employant concurremment trois méthodes différentes :

- test A. G. C. ou antiglobulin consumption de STEFFEN
- test T. R. C. ou tanned red cell test
- test de fixation au latex.

pour le dosage des anticorps antithyroïdiens et en tenant compte des variations de ces taux dans différentes tranches d'âge chez les mères, et chez les enfants, montrent sur un grand nombre de sujets une augmentation significative du taux des cas d'auto-immunité thyroïdienne chez les enfants mongoliens et leurs mères par rapport aux enfants normaux et à leurs mères. A savoir pour ces trois méthodes respectivement :

- 32,3 p 100	}	de résultats positifs chez les enfants mongoliens
- 30,4 p 100		
- 16,9 p 100		
- 44,0 p 100	}	de résultats positifs chez les mères de mongoliens
- 28,0 p 100		
- 18,0 p 100		
- 8,9 p 100	}	de résultats positifs chez les enfants normaux
- 4,1 p 100		
- 0 p 100		
- 13,7 p 100	}	de résultats positifs chez les mères d'enfants normaux
- 12,0 p 100		
- -0 p 100		

Toutes les études ultérieures ont confirmé cette fréquence accrue

d'auto immunité thyroïdienne chez les mongoliens et leurs mères mais non chez les pères.

(BASTENIE et coll (1967), BASTENIE et coll (1969), DALLAIRE et FLYNN (1967) ENGEL (1967), FIALKOW (1966).

La même constatation a été faite pour d'autres aberrations chromosomiques en particulier pour des sujets porteurs d'anomalies gonosomiques notamment de Turneriennes (DONIACH et Coll (1968), FIALKOW (1967), GRUMBACH et MORISCHIMA (1964), VALLOTTON et FORBES (1967), WILLIAMS et coll (1964) de même que chez leurs mères (FIALKOW, 1967) ou leurs parents proches (GRUMBACH et MORISHIMA (1964), VALLOTTON et FORBES (1967).

b) Rapports entre mongolisme et hypothyroïdisme

On peut donc affirmer qu'il existe une relation entre certaines aberrations chromosomiques et l'auto-immunité concernant la thyroïde - Est-ce une relation de cause à effet ? Le problème a été posé et différentes hypothèses ont été avancées.

Les premiers, ENGEL et FORBES (1963) ont suggéré que les familles présentant une prédisposition génétique à l'auto-immunité auraient une tendance aux accidents méiotiques lors de la disjonction des chromosomes. FIALKOW, 1964, a bien envisagé les différentes éventualités qui se présentent :

-1) L'aberration chromosomique serait à l'origine de l'auto-immunité. Cette éventualité ne saurait être retenue puisque l'aberration chromosomique n'existe que chez l'enfant mongolien, pas chez la mère, à moins d'admettre que la présence d'un foetus à caryotype anormal dans l'utérus pourrait induire les phénomènes d'auto-immunité chez la mère, mais dans cette optique, la présence de ces anticorps chez les frères et soeurs aînés de l'enfant anormal est parfaitement inexplicable.

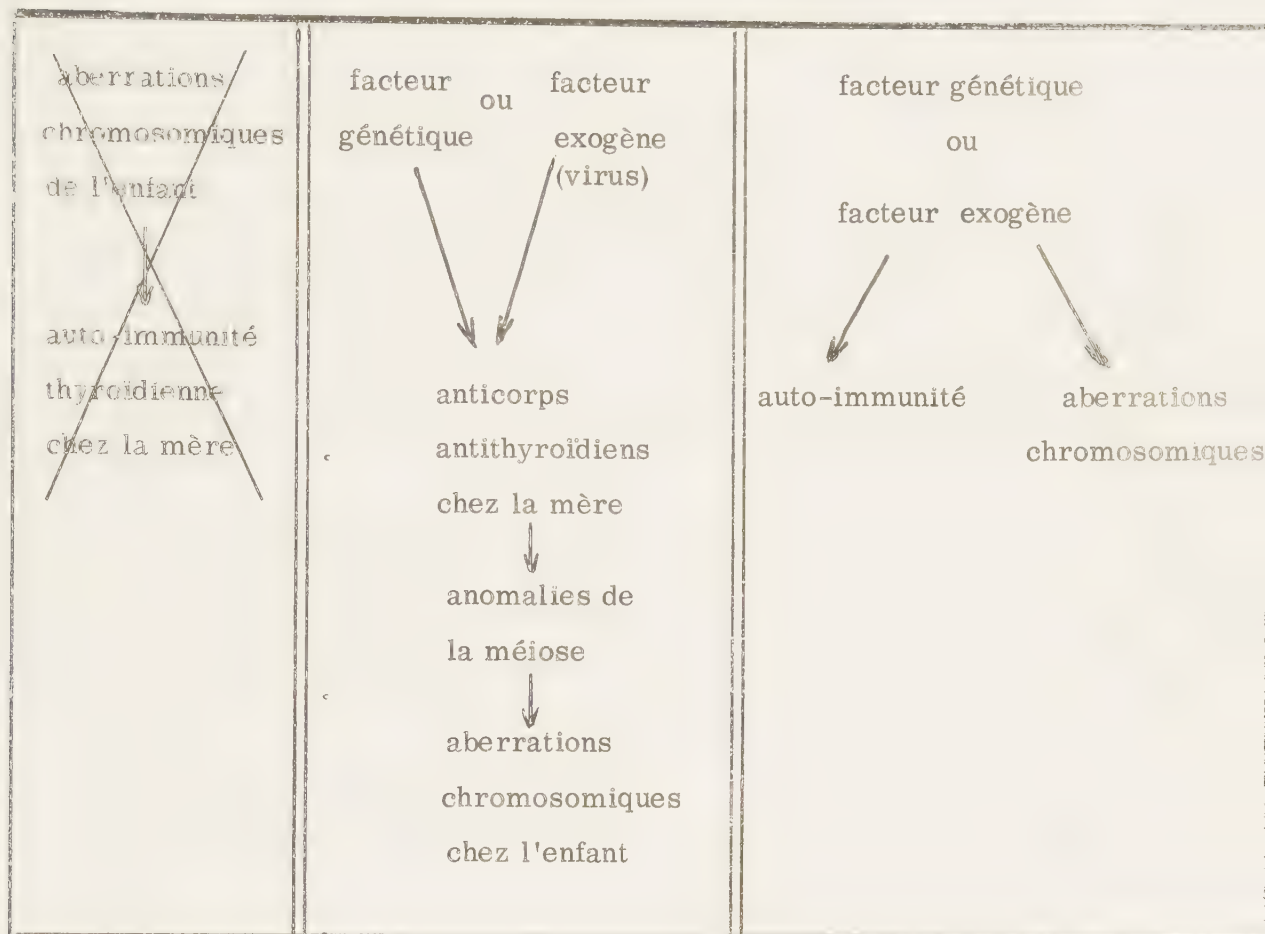
-2) L'auto-immunité de la mère serait à l'origine de l'aberration chromosomique de l'enfant principalement chez les mères de moins de 35 ans. Cette possibilité a la faveur de FIALKOW, mais le mécanisme même qui déterminerait des anomalies de la méiose sous l'influence de ces anticorps nous est totalement inconnu.

Quant aux anticorps antithyroïdiens, ils peuvent être très probablement la conséquence d'un défaut génétique de la mère. En effet, la fréquence anormale d'une pathologie thyroïdienne personnelle ou familiale chez les mères d'enfants mongoliens est bien établie et les derniers travaux de VANHAELEST (1969) la confirment pleinement. Cet auteur admet que la présence d'anticorps antithyroïdiens serait liée à une anomalie du métabolisme de l'iode. Il a étudié en effet le taux de l'iode protidique sérique non extractible au butanol (N. B. E. L.) qui traduit la présence d'une protéine iodée anormale. Il a ainsi démontré l'existence d'une relation entre mongolisme et taux élevé de N. B. E. L. même sans anticorps antithyroïdiens. Il est donc vraisemblable qu'un trouble génétique affectant l'hormonogénèse thyroïdienne pourrait se traduire par des valeurs élevées du N. B. E. L. et par des anticorps antithyroïdiens chez les mères. Cette hypothèse permet de rendre compte de la plupart des faits observés.

Une autre étiologie a été suggérée par DALLAIRE et FLYNN, 1967-1968, qui ont mis en cause le virus de l'hépatite, les auteurs ont en effet réalisé une étude épidémiologique rétrospective neuf mois après une épidémie d'hépatite virale et ont mis en évidence une fréquence accrue d'anticorps antithyroïdiens chez les sujets frappés d'hépatite (DALLAIRE, 1967). Une enquête très importante réalisée en Australie par STOLLER et COLLMANN (1965) avait, d'autre part, mis l'accent sur une relation causale entre virus de l'hépatite et mongolisme. Ces deux séries de travaux suggèrent donc la séquence : hépatite virale $\longrightarrow$ atteinte thyroïdienne $\longrightarrow$ anomalie de la méiose.

-3) Enfin, on peut imaginer qu'une cause initiale, qu'elle soit génétique ou exogène, puisse déterminer à la fois les troubles thyroïdiens et les aberrations chromosomiques sans qu'il y ait de relation de cause à effet entre ces deux derniers paramètres. Tant que nous n'aurons pas une meilleure connaissance des mécanismes biologiques déclenchant les anomalies de la méiose, nous ne pourrons pas faire un choix entre ces deux dernières hypothèses. Le tableau suivant résume les éléments de cette discussion

Résumé des hypothèses concernant les rapports entre anomalies chromosomiques et anticorps antithyroïdiens.



5) Les dermatoglyphes

a) Les dermatoglyphes normaux

Le premier travail sur les dermatoglyphes est dû à CUMMINS en 1926 dans son article : "Palmar and plantar epidermal ridge configurations dermatoglyphics in European-Americans". Dès 1937, R. TURPIN en France, J. S. PENROSE en Angleterre, se penchèrent sur ces problèmes. Le terme de dermatoglyphe a été proposé par CUMMINS en 1926, de derma : peau et de glyphe : sculpture. L'importance des empreintes digitales comme moyen d'identification est connue depuis fort longtemps, mais, ce n'est que récemment que les dermatoglyphes sont utilisés comme moyen de diagnostic complémentaire en clinique et en génétique.

La police utilise la dactyloscopie ou empreintes digitales, en médecine

on utilise à la fois la dactyloscopie et la palmoscopie, la palmoscopie étant l'empreinte de la paume des mains.

Il faut rappeler que la peau est formée de trois parties

- l'épiderme
- le derme
- l'hypoderme.

seul l'épiderme participe, grâce à sa couche cornée, à l'élaboration des dermatoglyphes. Ces dermatoglyphes sont génétiquement déterminés, plusieurs gènes concourent certainement à leur élaboration, en effet deux jumeaux monozygotes ont une quasi identité de leurs empreintes dactyloscopiques et palmoglyphiques, seules les brûlures du 3ème degré au niveau des mains peuvent altérer ces empreintes.

Embryologiquement les crêtes épidermiques sont visibles à la surface de la peau à partir de la 18ème semaine de la vie intra-utérine mais elles se différencient un mois plus tôt avant la segmentation de la palette embryonnaire en doigts TURPIN R., LEJEUNE J., et BEAUPERE G. (1955).

1) Les palmoglyphes

On distingue trois grands plis de flexion au niveau de la main.

- Un pli palmaire de flexion distal ou ligne transverse distale.
- Un pli palmaire de flexion proximal ou ligne transverse proximale.
- Un pli d'opposition du pouce ou ligne longitudinale radiale.

Les autres plis de flexion sont :

- 3 plis sur la face palmaire des doigts II, III, IV, V, aux articulations métacarpophalangiennes et aux articulations de la phalange II sur la phalange I ainsi qu'aux articulations de la phalange III sur la phalange II.

- 2 plis de flexion sur la face palmaire du doigt I, au niveau de l'articulation métacarpophalangienne ainsi qu'à l'articulation de la phalange II sur la phalange I.

Toujours au niveau de la paume des mains, on trouve des formations : les triradii. Un triradius étant constitué par la réunion de trois faisceaux de crêtes épidermiques qui se rencontrent en donnant naissance à trois angles

dont les valeurs sont souvent différentes.

Le triradius axial

On le dit en position T (cf schéma) s'il est proche du pli de flexion de la main sur le poignet, près de la base du IVème métacarpien. On le dit en **position T'** s'il se situe à l'union 1/3 proximal 2/3 distaux de la paume. On le dit en position T'' s'il est proche des triradii distaux. C'est la notation de PENROSE (1963).

Les triradii distaux

Ces triradii se situent à la base des doigts II, III, IV, V,
On distingue le triradius de l'index ou triradius A
le triradius du majeur ou triradius B
le triradius de l'annulaire ou triradius C
le triradius de l'auriculaire ou triradius D
notation de PENROSE (1963).

Le triradius de la base de l'annulaire peut manquer il est alors remplacé par une arche.

A partir de ces triradii distaux partent :

- 2 petites crêtes qui enserrant la base du doigt correspondant.
- 1 grande crête qui traverse la paume de la main, cette grande crête est désignée par la même lettre que celle du triradius correspondant, on a donc la crête A, B, C, D.

Calcul de l'indice de transversalité

On affecte les valeurs suivantes :

- 1 à l'éminence thénar jusqu'au triradius axial.
- 2 au triradius axial.
- 3 du triradius axial à la ligne transverse proximale.
- 4 de la ligne transverse proximale à la ligne transverse distale.
- 5 de la ligne transverse distale au triradius D.
- 6 au triradius D.
- 7 à l'espace interdigitaire V/IV.
- 8 au triradius C.

Lorsque le triradius C est absent on compte $C = 8$

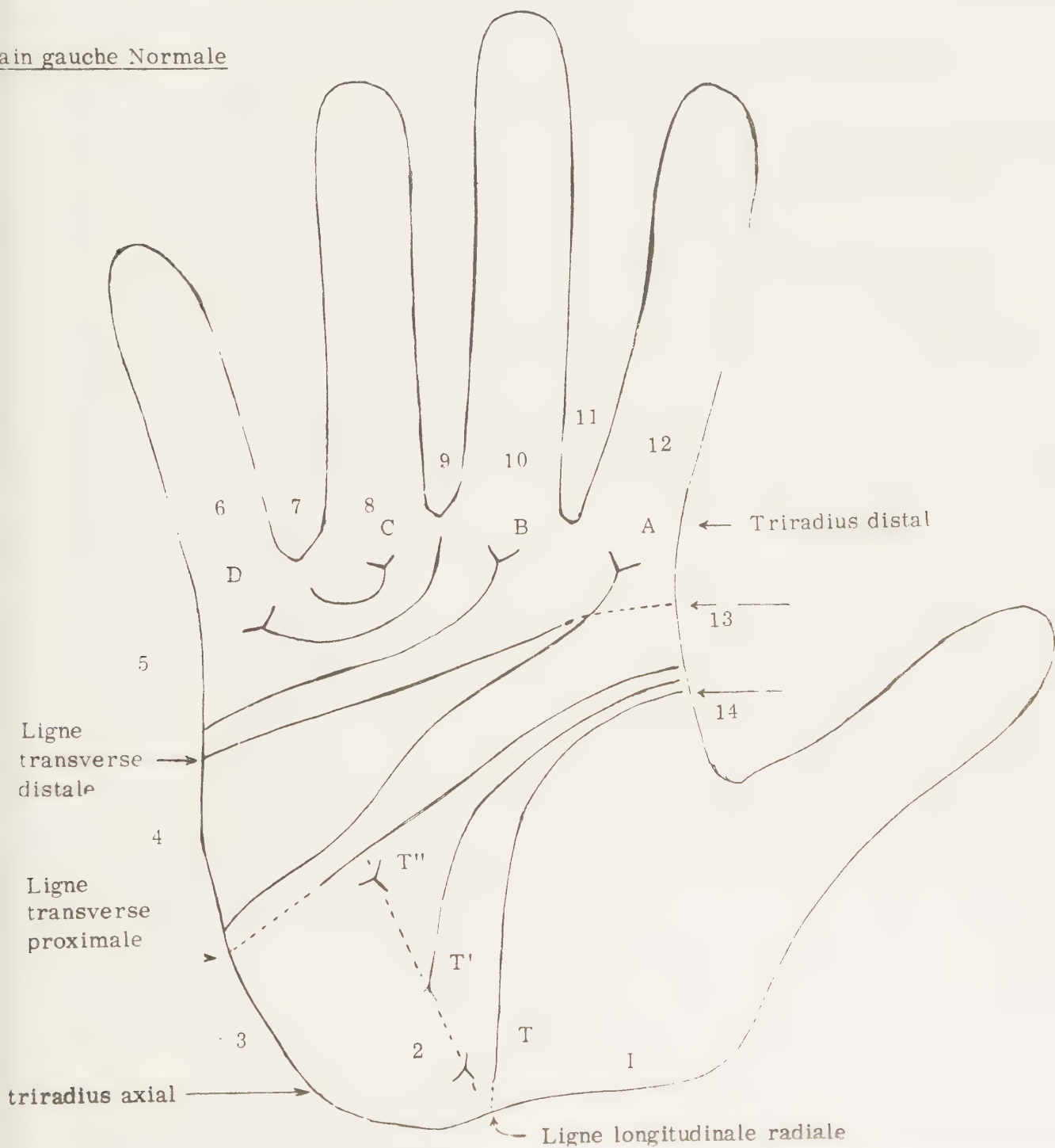
- 9 à l'espace interdigitaire IV/III.
- 10 au triradius B.
- 11 à l'espace interdigitaire III/II.
- 12 au triradius A;
- 13 du triradius A à la ligne transverse proximale.
- 14 à l'espace compris entre la ligne transverse proximale et la ligne longitudinale radiale.

On effectue la somme : $A+B+C+D$ en accordant à chaque lettre la valeur de la zone où la crête papillaire principale aboutit.



DERMATOGLYPHES D'UNE MAIN GAUCHE NORMALE

main gauche Normale



L'indice de transversalité est pour le sujet normal en moyenne de :

- 27,66 pour la main droite
- 25,77 pour la main gauche

MARIEL, 1971.

II) Les dactylo ou digitoglyphes

Ce sont les empreintes digitales de la phalange distale qui sont surtout étudiées. On distingue plusieurs types de figures :

- Les arches simples : lorsque les crêtes épidermiques sont orientées uniformément, il n'existe pas de triradius ce sont de simples ondulations.

- Les arches étirées : il existe un triradius à la base.

- Les boucles : il existe un triradius, elles sont dites cubitales ou radiales selon que ces boucles sont ouvertes du côté cubital ou radial de la face palmaire de la main considérée. La boucle cubitale est la structure la plus fréquente (CUMMINS et coll. 1961)

- Les tourbillons : lorsqu'il existe deux triradii

- Les spirales : il existe aussi deux triradii

On note aussi d'autres figures :

- . les raquettes
- . les doubles boucles entrelacées
- . les cocardes
- . les cibles
- . les pelotes ; ce sont des boucles ouvertes dans les espaces interdigitaux.

Toutes ces figures peuvent être ramenées aux cas simples vus ci dessus.

Le pourcentage des différentes figures est également variable selon le sexe, selon les races et les populations.

FREQUENCE MOYENNE DES DIFFERENTES FIGURES

figures→	arche	boucle cubitale	boucle radiale	tourbillon
Doigt I	3, 5 p 100	61 p 100	0, 5 p 100	35 p 100
Doigt II	10 p 100	36 p 100	26 p 100	28 p 100
Doigt III	7 p 100	74 p 100	3 p 100	16 p 100
Doigt IV	2 p 100	62 p 100	1 p 100	35 p 100
Doigt V	1 p 100	88 p 100	0 p 100	11 p 100

Selon R. WALBAUM et G. FONTAINE (1966)

b) Les dermatoglyphes des mongoliens

Les variations des dermatoglyphes entre les sujets trisomiques 21 sont moins marquées qu'entre les sujets d'une population normale, le peu de modifications nous permet donc de négliger les variations de sexe, de race et de latéralité.

Les palmoglyphes

- Le pli de flexion palmaire unique est très fréquent : 68 % des trisomiques 21, alors qu'il est de 1 % chez les sujets normaux. Ce pli de CROOK-SHANK résulte de la fusion en un pli unique de deux plis de flexion proximal et distal. Souvent ce pli palmaire coupe le bord cubital de la main.

- Le triradius axial est en position T'' médio-palmaire dans 73 % des cas ; il est en T' dans 1 % des cas. L'angle formé par la branche triradius A, triradius T' d'une part et par la branche triradius T'', triradius D d'autre part est d'environ 80° alors que chez le sujet normal l'angle est de 45° en moyenne.

- les figures hypothénariennes.

La boucle cubitale et les tourbillons sont fréquents : 50 % des trisomiques 21; ces figures sont liées à la fréquence du triradius axial en T''. Il n'y a jamais de boucle radiale vraie chez le mongolien.

- Les pelotes : les figures concentriques de la paume de la main s'ouvrant dans le 3ème espace interdigital : 9 ou P9 sont environ deux fois plus fréquentes que chez les personnes normales, alors que la pelote P7 est beaucoup plus rare.

- L'indice de transversalité

Il est anormalement élevé chez le mongolien :

- main droite : $30,95 \pm 0,24$ en moyenne

- main gauche : $30,12 \pm 0,25$ en moyenne

(R. TURPIN et J. LEJEUNE 1953)

Les dactyloglyphes

Les mongoliens ont peu de tourbillons et peu d'arches, la caractéristique majeure est la grande fréquence de boucles radiales sur l'annulaire ou doigt IV et sur l'auriculaire ou doigt V, alors que cet aspect est très rare chez le sujet normal. Sur les autres doigts I, II, III, on trouve des boucles cubitales de grande taille et riches en crêtes.

- 31,1 % des trisomiques 21 garçons et 38,5 % des trisomiques 21 filles portent des boucles cubitales sur les dix doigts.

Le tableau récent suivant, emprunté à MILLER (1973) montre la variation des pourcentages de quatre traits dermatoglyphiques chez des sujets normaux et des trisomiques 21 japonais, chinois, canadiens et anglais. On peut y constater les différences existant normalement selon les races dans ce caractère polygénique.

caractères dermatoglyphiques	latéralité	japonais		chinois		canadiens		anglais	
		TE.M.D.I.N.S	TE.M.D.I.N.S	TE.M.D.I.N.S	TE.M.D.I.N.S	TE.M.D.I.N.S	TE.M.D.I.N.S	TE.M.D.I.N.S	TE.M.D.I.N.S
déplacement distal significatif du triradius axial	à gauche	4,2	41,7	0,3	51,0	10,2	85,8	8,5	83,2
	à droite	4,0	42,4	1,3	43,1	13,3	84,4	8,5	83,2
figure tibiale en arche dans la zone du gros orteil	à gauche	7,2	78,4	7,0	90,6	0,5	46,6	0,2	50,4
	à droite	6,0	76,2	5,0	92,5	0,5	47,4	0,2	50,4
pelote s'ouvrant dans le troisième espace interdigital pelote médiane	à gauche	6,7	24,2	6,1	19,6	31,3	54,0	25,7	52,2
	à droite	16,8	52,5	29,3	49,1	55,5	85,4	48,2	83,9
boucle cubitale du second doigt	à gauche	39,8	89,0	34,7	86,8	36,3	82,4	37,5	86,4
	à droite	34,9	94,0	33,5	98,1	31,1	82,3	35,5	92,2

c) les dermatoglyphes de D.R.

Les palmoglyphes

On distingue nettement aux mains droite et gauche le pli palmaire de flexion distal ou ligne transverse distale, le pli palmaire de flexion proximal ou ligne transverse proximale ainsi que le pli d'opposition au pouce ou ligne longitudinale radiale.

Les triradii axiaux droit et gauche sont en position T car proches des plis de flexion des mains sur les poignets.

Les triradii distaux des mains droite et gauche sont en position normale.

L'indice de transversalité de la main gauche de la proposante est de 31, celui de la main droite est de : 32.

Les digitoglyphes

Main gauche de D. R.

Doigt I	tourbillon spirale
Doigt II	tourbillon spirale
Doigt III	tourbillon spirale
Doigt IV	tourbillon spirale
Doigt V	tourbillon spirale

Main droite de D. R.

Doigt I	tourbillon spirale
Doigt II	tourbillon spirale
Doigt III	tourbillon spirale
Doigt IV	tourbillon spirale
Doigt V	tourbillon spirale

En conclusion D. R. présente, en commun avec les mongoliens ou trisomiques 21, un indice de transversalité élevé.

	Trisomie 21	Proposante
Main gauche	30, 12 + ou - 0, 25	31
Main droite	30, 95 + ou - 0, 24	32

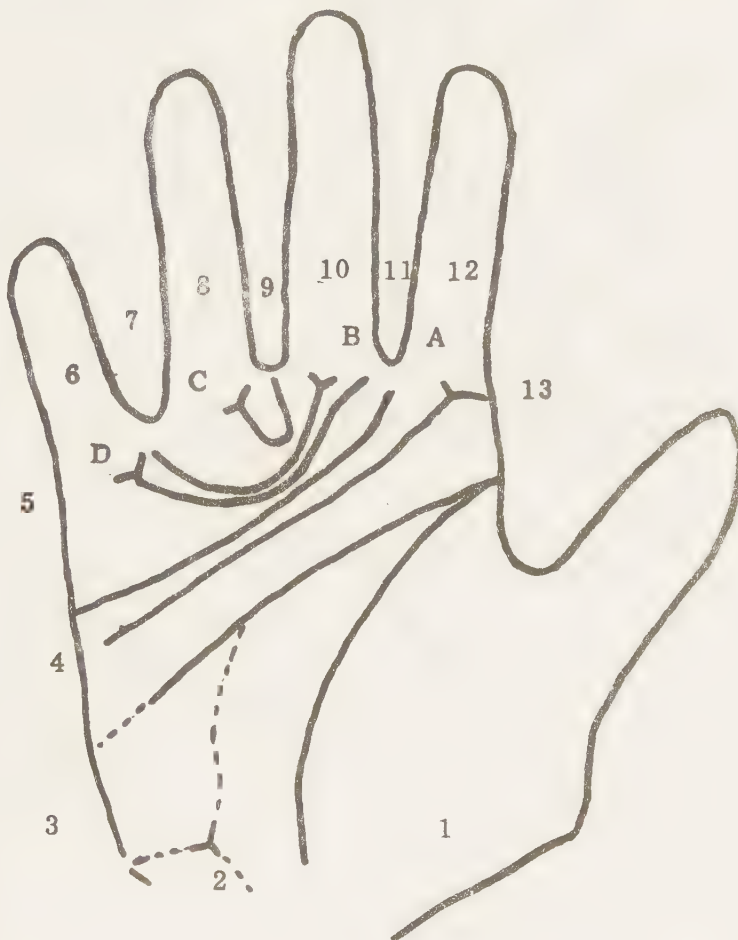
Il faut remarquer que ces indices sont au-dessus des valeurs limites :
31 > $30, 12 + 0, 25 = 30, 37$ pour la main gauche
32 > $30, 95 + 0, 24 = 31, 19$ pour la main droite

mais que l'écart des valeurs entre main droite et main gauche est respecté

Trisomique 21 : indice de transversalité gauche inférieur à celui de droite

Proposante D. R. : indice de transversalité gauche inférieur à celui de droite

Main gauche de la proposante D. R.



$$A = 4$$

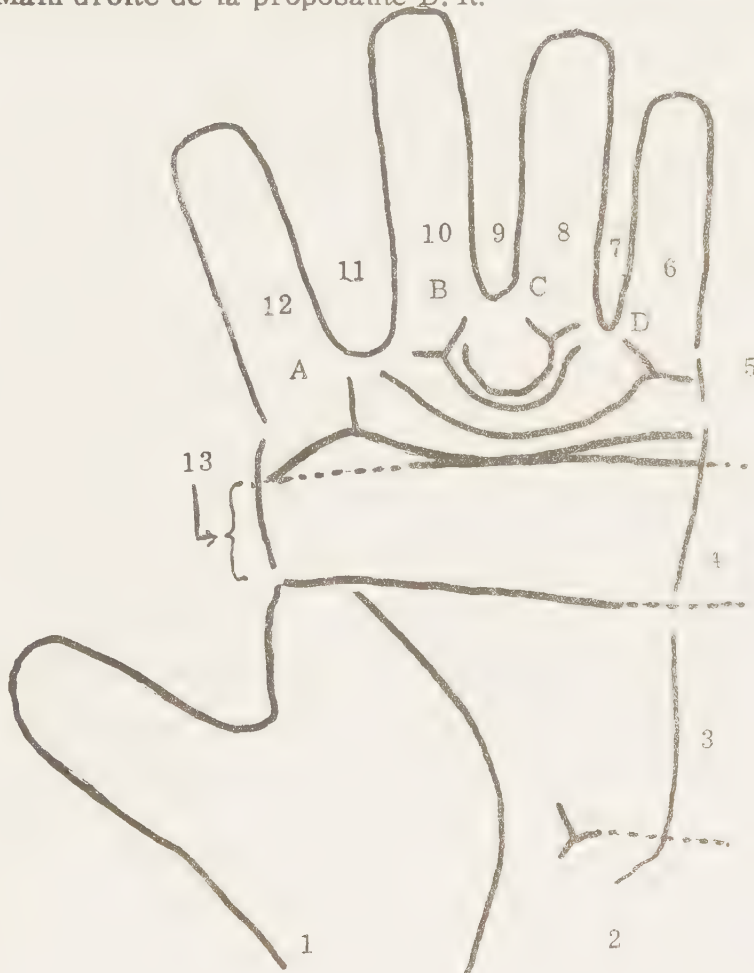
$$B = 7$$

$$C = 9$$

$$D = 11$$

$$A + B + C + D = 4 + 7 + 9 + 11 = 31$$

Main droite de la proposante D. R.



A = 5

B = 7

C = 9

D = 11

$$A + B + C + D = 5 + 7 + 9 + 11 = 32$$

- La proposante D. R. , en opposition avec la plupart des mongoliens, présente trois plis de flexion palmaire soit une ligne de flexion transverse proximale, une distale et un pli d'opposition au pouce.

Le triradius axial est en T chez la jeune D. R. au lieu de T'' chez les mongoliens

- Les dactyloscopies de la jeune D. R. montrent une unité parfaite : les empreintes digitales sont toutes des tourbillons spirales, cette constatation est à rapprocher du résultat de DELABRE et coll. (1970) qui note une augmentation significative chez les filles et très hautement significative chez les garçons du nombre de tourbillons dans le myxoedème congénital. Cette fois encore nous sommes en opposition avec les trisomiques 21 qui présentent peu de "tourbillon spirale".

- Les pieds des mongoliens sont courts, plats, les orteils sont mal séparés les uns des autres à l'exception du gros orteil qui est divergent, séparé du second par un espace trop profond et trop large se continuant sur la face plantaire par une incisure caractéristique. (R. MALLET et B. LABRUNE). Une nouvelle fois la jeune D. R. ne répond pas à ces critères : les pieds droit et gauche ne présentent pas d'incisure plantaire et le gros orteil n'est pas divergent. Les pieds sont cependant infiltrés, il est toutefois difficile de rattacher ce caractère soit à la trisomie 21 soit à l'hypothyroïdie.

C) CONCLUSIONS

D. R. présente en commun avec les mongoliens :

- une racine du nez aplatie et élargie
- une bouche ouverte
- une macroglossie légère
- des mains courtes et trapues
- des pieds courts et larges
- une hyperlaxité ligamentaire
- une audition normale
- une activité variable
- une affection augmentée
- un caractère gai et docile
- un rythme cardiaque normal
- une température normale
- un transit intestinal normal
- un dosage de l'iode protéique normal

D. R. présente en commun avec les myxoedemateux :

- l'absence d'épicanthus
- une bouche ouverte
- une macroglossie
- des oreilles normales
- des mains et des pieds infiltrés, courts et larges
- des cheveux secs et cassants
- une adiposité importante
- un thorax au tégument infiltré
- une compréhension lente
- une fixation de l'iode radioactif abaissée.

On constate donc que le tableau clinique de D. R. est partagé entre, d'une part, des signes incomplets de trisomie 21, et d'autre part, des signes également incomplets de myxoedème.

Les dermatoglyphes de D. R. présentent comme nous l'avons vu des signes en commun avec la trisomie 21 tels que :

- un indice de transversalité élevé.

mais il se rapprochent de la normale avec :

- trois plis de flexion palmaire
- un triradius axial en T au lieu de T'' chez la plupart des mongoliens
- une absence d'incisure plantaire

Ils se rapprochent de ceux du myxoedème par les figures en tourbillons.

Le tableau suivant résume les signes cliniques et dermatoglyphiques de D. R. en rapport avec ceux des trisomiques 21 typiques et des hypothyroïdiens

	Trisomie 21	D R	Hypothyroïdie
Age de diagnostic	Dès la naissance	Diagnostic de mongolisme porté à 3 ans	Après 2 ou 3 mois
Crâne	Brachycéphalie	microcéphalie	normal
Œil	ouverte	ouverte	ouverte
Lèvres - épicanthus	présent	pas d'épicanthus	absent
Nos	petit - racine aplatie	la racine est aplatie et élargie	normal
Langue	proscidente scrotale	macroglossie légère	macroglossie
Ongles	dystrophiques et asymétriques	petite taille normale - implantés	normales
Mains	courtes, larges, trapues	courtes, trapues, infiltrées	infiltrées, courtes, larges
Pieds	courts et larges	courts et larges	courts et larges
Pigments	secs, rugueux et desquamant	secs, ridés, infiltrés, adipeux, téléangiectasies	secs, infiltrés, adipeux, troubles, vasomoteurs
Cheveux	normaux	secs et cassants	cheveux rares - syndrome de la queue du sourcil
Norax	évasé	infiltré, radiographies normales	infiltré
Abdomen	hypotonie, distendu, hernie ombilicale	proéminent, pas de hernie ombilicale, peau infiltrée et ridée	infiltré, masses pseudolipomateuses
Muscles	flaccidité et hyperlaxité	hyperlaxité	normal
Intelligence	normale	normale	mauvaise
Compréhension	mauvaise	lente, mais acceptable	lente, jugement conservé
Activité	variable	variable	ralentie
Caractère	docile, gai, variable coléreux	gai, docile	apathie, indifférence
Affectation	augmentée	augmentée	diminuée
Rythme cardiaque	normal	normal	bradycardie
Température	normale	normale	hypothermie
Transit intestinal	normal	normal	constipation
Ossification	irrégulièrement retardée	ostéoporose diffuse	retardée dysgénésie
Mode protéique	normal	normal	diminué
Fixation de l'iode radio-actif	normal	diminué	diminué
Dermatoglyphes			
palmoglyphes	un seul pli de flexion palmaire transverse	plis de flexion palmaire normaux	plis de flexion palmaire normaux
digitoglyphes	prédominance de boucles cubitales	tourbillons spirales	majorité de tourbillons
Indice de transversalité	élevé	élevé	normal

III - ETUDE DU CARYOTYPE

A) DESCRIPTION DU CARYOTYPE DE D. R.

La proposante présentant un certain nombre de signes de trisomie, on pouvait s'attendre à une anomalie du nombre des chromosomes tout au moins dans une fraction des cellules. Or l'examen du caryotype nous permet, d'emblée, d'éliminer l'idée d'une mosaïque ; toutes les mitoses étudiées présentaient un nombre normal de chromosomes.

L'anomalie est d'ordre structural : on ne trouve que trois chromosomes du groupe G. Par contre, on note la présence de 7 grands chromosomes acrocentriques. Le chromosome anormal est de taille comparable à celle des chromosomes 15 mais un peu plus petit. Plusieurs possibilités sont à envisager :

- 1) La monosomie étant léthale il faut admettre qu'une partie au moins du chromosome supplémentaire représente le chromosome G manquant. On peut donc exclure d'emblée la trisomie D qui d'ailleurs ne saurait cadrer avec les données cliniques.

- 2) La translocation d'un fragment de chromosome quelconque sur un chromosome G apparaît improbable du fait que D. R. réunit un ensemble de signes évoquant le mongolisme.

- 3) Il s'agit donc nécessairement d'une translocation G/G : trois possibilités peuvent être réalisées : la translocation 21/21, la 21/22, la 22/22. La confrontation des données cliniques et des résultats de l'essai d'identification des chromosomes par dénaturation ménagée par la chaleur peut permettre d'aborder ce problème. S'il s'agit d'un fragment de chromosome 21 supplémentaire transloqué sur un 21 ou sur un 22 (21/21 ou 21/22) on doit avoir un syndrome de mongolisme. S'il s'agit d'un fragment de chromosome 22 transloqué sur un 21 ou sur un 22 (22/21 ou 22/22) on devrait avoir un ensemble de signes évoquant la trisomie 22. Il importe donc avant d'éliminer cette possibilité d'examiner rapidement les données dont on dispose actuellement pour identifier la trisomie 22 qui apparaît comme une entité clinique distincte du mongolisme.

Planche A : Caryotype normal de l'Homme



(Planche extraites de : Titres et Travaux Scientifiques de Jérôme LEJEUNE.
L'Expansion Scientifique Française, 1972).

Planche B : Interprétation selon LEJEUNE J.



(Planche extraite de : Titres et Travaux Scientifiques de Jérôme LEJEUNE.
L'Expansion Scientifique Française, 1972).

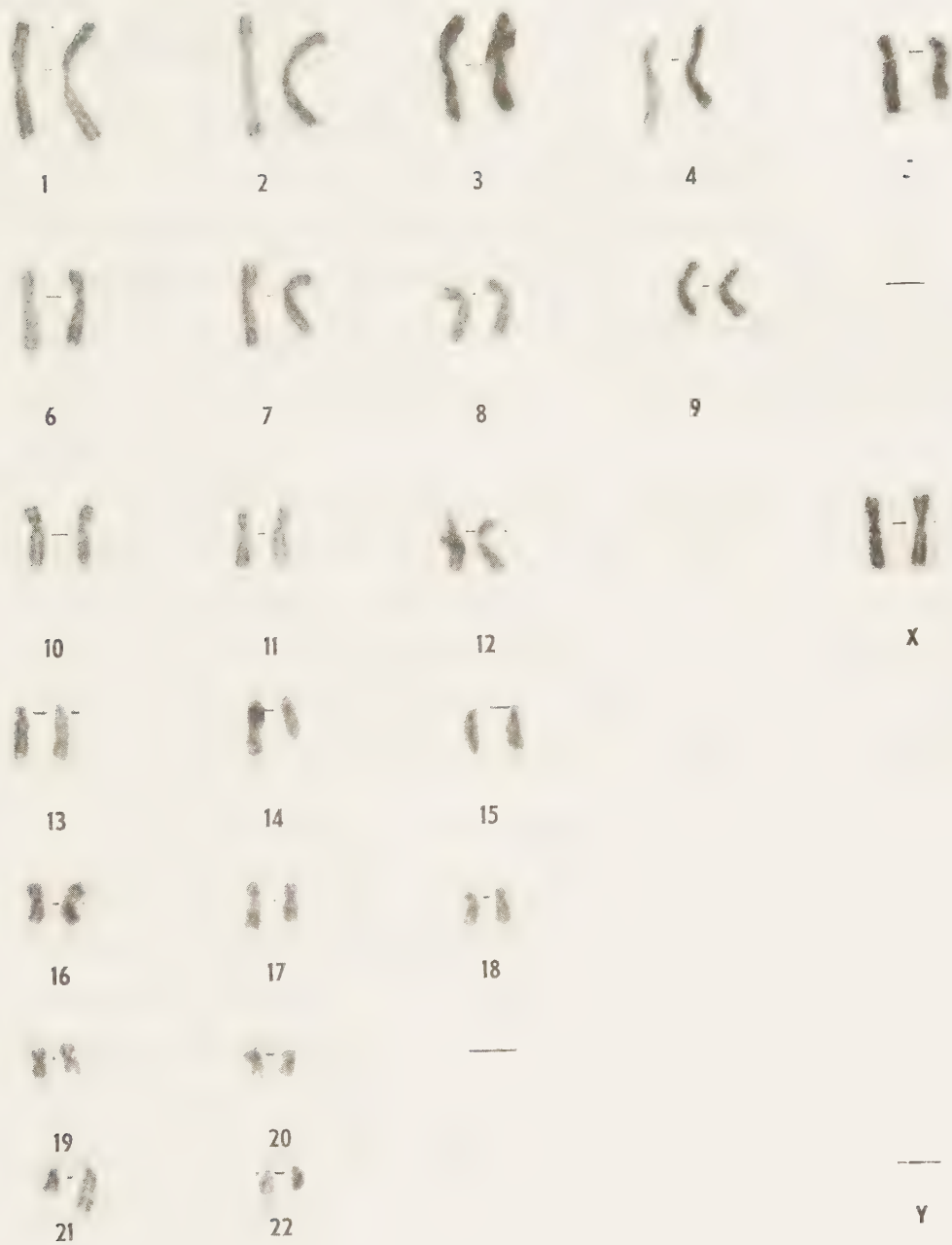


Planche C : Caryotype de la proposante D. R. .

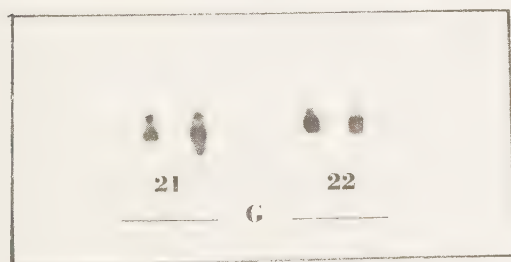


Planche D : dénaturation ménagée des chromosomes 21 et 22 de la proposante D. R. . .

B) DISCUSSION

1) La trisomie 22

Jusqu'à l'apparition des nouvelles techniques d'individualisation des chromosomes, il n'était pas possible de distinguer les chromosomes 21 des chromosomes 22. On considérait donc que lorsqu'il y avait 5 paires de chromosomes du groupe G il s'agissait d'une trisomie 21. Selon TURPIN et LEJEUNE "la distinction entre chromosomes 21 et 22 est toujours délicate parfois impossible".

Aujourd'hui avec la dénaturation ménagée des chromosomes par la chaleur, la digestion enzymatique des chromosomes par la trypsine, les techniques de fluorescence (BACK, 1967) on met en évidence des bandes sur les chromosomes, ce qui permet de différencier les chromosomes 21 des chromosomes 22. Dès lors la trisomie 22, autrefois confondue avec l'ensemble des trisomies du groupe G, décrites comme des trisomies 21, s'individualise.

C'est PENROSE (1967 - CIBA FOUNDATION) qui a suggéré l'hypothèse de deux trisomies, la trisomie 21 et la trisomie 22, proches mais non identiques. Il tente à partir de l'étude dermatoglyphique de distinguer ces deux types de trisomie qu'il désigne sous le nom de mongoliens alpha et de mongoliens bêta. Se basant sur une dizaine de critères dermatoglyphiques, il essaie de voir si l'on peut séparer les individus trisomiques G (présentant 5 chromosomes G) en deux groupes d'après ces caractères, cette tentative n'apporte, en fait, aucun résultat net, ce qui ne signifie pas que les deux types n'existent pas mais que les critères dermatoglyphiques ne concernent pas cette distinction. Les critères cliniques sont plus significatifs.

UCHIDA (1968) rapporte deux cas de trisomie G sans signe de mongolisme, le chromosome supplémentaire devant donc être un chromosome 22. Il s'agit d'un frère et d'une soeur ayant un épicanthus, des oreilles implantées bas et une micrognathie. La soeur, née en mars 1962, pour laquelle le diagnostic de Syndrome de Pierre ROBIN avait été avancé présentait un palais plat, une micrognathie, une macroglossie, un épicanthus, des oreilles implantées bas, les gros orteils étaient plus courts que les autres orteils, une hypotonie

généralisée. Elle est décédée brutalement à l'âge de 20 mois et demi, l'autopsie montra des malformations cardiaques ainsi que des gros vaisseaux, C.I.A. communication inter-auriculaire, veine cave supérieure gauche et sous-clavière aberrantes. Le frère, né en octobre 1964, mort au bout de 48 heures, avait des malformations cardiovasculaires, une artère ombilicale unique mais pas de cardiopathie, la mort étant due à une perforation de la face antérieure du rectum. Sur le plan physique, les oreilles étaient implantées bas, une micrognathie était également présente, un palais ogival, un épicanthus, des fentes palpébrales obliques, quelques doigts incurvés, les ongles des orteils rudimentaires et de gros orteils courts. UCHIDA a pu conclure que le troisième chromosome 22 provenait de la mère.

GUSTAVSON, en 1962, décrit le cas de deux soeurs ayant un retard mental, une microcéphalie, un palais plat, une micrognathie, des oreilles malformées et implantées bas. Le caryotype montrait un petit autosome surnuméraire morphologiquement similaire à un chromosome du groupe G.

WALBAUM, en 1970, rapporte l'observation d'un garçon âgé de 3 ans et 4 mois lors de l'hospitalisation pour rétention d'urines. Cet enfant présentait un gros retard statural et pondéral, un périmètre crânien de 47 centimètres à 3 ans donc inférieur à la normale, un front bombé surplombant les arcades sourcilières, des fentes palpébrales horizontales avec un épicanthus bilatéral, un nez normal, une macroglossie, l'oreille gauche grande, mal ourlée et légèrement décollée, un thorax en entonnoir, une scoliose, un retard psychomoteur considérable : l'enfant ne parle pas, ne mange pas seul, se tient assis seul mais pas debout, il est hypotonique et constipé. Les dermatoglyphes montrent des plis de flexion normaux. R. WALBAUM, conclut que le garçon étudié n'a aucun aspect mongoloïde et ses dermatoglyphes n'ont aucun des signes de la trisomie 21. Le proposant n'étant pas un trisomique 21 bien que possédant 5 chromosomes du groupe G, pourrait être une trisomie 22. R. WALBAUM est tenté de conclure que devant la multiplicité des signes physiques décrits, aussi différents soient-ils, il n'existe pas de phénotype "trisomie 22". Ce n'est pas l'avis de HSU.

HSU, en 1971, présente 3 cas ayant en commun un retard mental, un retard staturopondéral, microcéphalie, micrognathie, des oreilles malformées et implantées bas, des malformations cardiaques et des anomalies auscultatoires, un palais plat, un cubitus valgus, des malformations des doigts, une hypotonie; les dermatoglyphes n'ont rien montré de particulier et en aucun cas des signes du mongolisme. l'étude des caryotypes a montré qu'il s'agissait d'une trisomie 22.

HSU résume dans un tableau les caractères cliniques des trisomiques 22 à partir des cas proposés par CRAWFORD.....1961

ZELLWEGER.....1962

GUSTAVSON.....1962

FERGUSON.....1963

HALL.....1963

ISMAEL et LAURENCE.....1965

UCHIDA.....1968

HSU.....1971

Features	Crawford (1961)	Zellweger et al. (1962)		Gustavson et al. (1962)		Ferguson and Pitt (1963)	Hall (1963)	Ismael and Laurence (1965)	Uchida et al. (1968)		Present cases		
		Case 1	Case 2	Case 1	Case 2				Case 1	Case 2	1	2	3
Sex	F	F	F	F	F	F	M	M	F	M	F	F	F
Maternal age	40	35	33	26	28	30	44	22	18	20	26	41	38
Paternal age	49	40	?	29	31	34	47	30	19	21	28	43	41
Birth weight (Gm.)	?	2,700	3,500	2,750	3,000	2,495	2,220	3,180	2,336	2,650	1,300	3,080	2,410
Facial similarity	No photo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Mental retardation	+	+	+	+	+	+	+	?	+	?	?	+	+
Growth retardation	+	+	+	+	+	?	+	?	+	?	+	+	+
Microcephaly	?	+	+	+	+	+	+	-	+	?	+	+	+
Micrognathia	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+
Preauricular skin tags, appendages and sinuses	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+
Low-set and/or malformed ears	-	?	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+
Congenital heart disease	+	-	-	-	+	-	?	-	+	+	+	+	-
Cleft palate	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+
Deformed lower extremities	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	+	+
Cubitus valgus	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	-	+	+
Finger-ling or mallopped thumbs	?	?	?	?	?	?	?	?	+	-	-	+	+
Abnormal and/or low-set nipples	?	?	?	?	?	?	?	?	-	-	-	+	+

Les caractères communs aux trisomiques 22 sont donc:

- un retard mental commun avec bon nombre d'autres affections génétiques
- un retard staturopondéral
- une microcéphalie
- une micrognathie non constante mais fréquente
- des oreilles malformées et implantées bas.

En définitive, la trisomie 22 peut être envisagée comme une entité clinique et la distinction de PENROSE entre mongoliens alpha et mongoliens bêta doit être abandonnée. Les mongoliens présentent un ensemble de signes caractéristiques et un chromosome 21 supplémentaire alors que les individus porteurs d'un chromosome 22 supplémentaire présentent un ensemble de signes différents.

Certaines fois la trisomie 22 est partielle réalisant le "Cat Eye Syndrome". BUHLER (1972) en rapporte un cas : une fille née prématurément après un accouchement normal, le placenta présentait de multiples zones infarctées, le nouveau-né est resté hypotonique et cyanosé pendant les premières heures. On note un retard physique et mental (QI = 58) au cours de son développement, les oreilles sont implantées bas et mal ourlées avec une fistule péri-auriculaire, un épicanthus, un hypertélorisme, un strabisme divergent, le cou est court, il existe un cubitus valgus et un genu valgus, les mains sont courtes, les doigts courts.

D. R. est à ranger cliniquement parmi les mongoliens.

2) Identification du fragment chromosomique supplémentaire

Les techniques d'identification précise des chromosomes sont relativement récentes mais elles ont donné un essor nouveau à la cytogénétique. Il importe de rappeler ici les différentes méthodes utilisables et les résultats qu'on peut en attendre avant d'aborder notre étude particulière du chromosome aberrant de D. R.

a) Les nouvelles techniques d'étude du caryotype humain

Les techniques classiques d'individualisation des chromosomes sont basées, d'une part, sur la coloration de ces chromosomes et, d'autre part, sur la classification par ordre de grandeur décroissante des bras chromosomiques, ainsi les 46 chromosomes humains se répartissent en 7 groupes

- Groupe A : paires chromosomiques n° 1, 2, 3

- " B : " " " n° 4, 5

- " C : " " " n° 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, X ou XX

- " D : " " " n° 13, 14, 15

- " E : " " " n° 16, 17, 18

- " F : " " " n° 19, 20

- " G : " " " n° 21, 22.

- Chez l'homme le chromosome X est rangé dans le groupe C et le chromosome Y est classé à part.

- Chez la femme les deux chromosomes X sont rangés dans le groupe C.

La coloration classique des chromosomes les rend d'une même teinte homogène ce qui interdit toute reconnaissance fine quant aux accidents survenant au niveau des bras chromosomiques.

CASPERSON, en 1970, met au point une technique de fluorescence qui consiste à colorer les préparations chromosomiques par des dérivés de la quinacrine et à les observer en lumière ultra-violette. Les préparations sont traitées par une solution de quinacrine à 5 mg diluée dans 100 ml d'eau distillée et rincées 3 fois dans une solution-Mac Ilvaine buffer de pH 7. Il apparaît alors des zones fluorescentes sur les bras des chromosomes, ces bandes fluorescentes sont toujours situées au même endroit en ce qui concerne le même chromosome, la topographie caractéristique de ces bandes permet une meilleure individualisation des chromosomes. les bandes mises en évidence sont nommées bandes Q (quinacrine).

En 1972, DEV et Coll mettent au point la technique de l'immunofluorescence ; elle consiste à traiter les préparations chromosomiques par des anticorps anti "acides nucléiques" : anticorps, antiadénosine et à les examiner en fluorescence. La topographie des bandes est identique à celle obtenue par la fluorescence simple.

Technique des bandes G : SUMMER et coll (1971), ou technique :
acide / solution saline / Giemsa (A. S. G.) Les bandes G obtenues corres-
pondent topographiquement aux bandes Q obtenues en fluorescence.

Principe de la technique :

- incuber les lames fixées une heure à 60° C dans du SSC (2X)
- rincer brièvement avec de l'eau déminéralisée et colorer par la
solution de Giemsa une heure à une heure et demie (Giemsa Gurr "R66" 1ml
dans 50 ml de tampon pH 6, 8)
- rincer brièvement à l'eau déminéralisée
- sécher, xylène, monter.

Les procédés de dénaturation des chromosomes par la chaleur met-
tent en évidence les bandes R ou "reverses" qui correspondent en contretypé
aux bandes Q et G. La technique mise au point par DUTRILLAUX et LEJEUNE
en 1971, est simple et donne les résultats les meilleurs.

a) préparation des cellules

- pour les cultures des cellules sanguines périphériques on
emploie la technique habituelle avec une incubation de 72 heures.

- les cellules sont soumises pendant 30 minutes à un choc
hypotonique à 37°C dans un milieu constitué de :

- eau bidistillée..... 50 ml
- sérum de poulain..... 10 ml
- solution de chlorure de magnésium $MgCl_2$ à 3,39 p100
dans de l'eau..... 0,7 ml
- hyaluronidase 2,5 ui/ml..... 3 ml

b) fixation

- centrifugation et élimination du milieu hypotonique

- première fixation avec le mélange de Carnoy :

- éthanol absolu..... 6 volumes
- chloroforme..... 3 volumes
- acide acétique..... 1 volume

pendant 25 minutes

- seconde fixation après nouvelle centrifugation avec :

- éthanol.....3 volumes
- acide acétique.....1 volume
- pendant 10 minutes
- centrifugation de 5 minutes.

c) étalement

L'étalement est ensuite effectué sur des lames recouvertes d'un mince film d'eau bidistillée à température de la glace fondante. Il faut remarquer que le temps écoulé entre l'étalement sur lames et la dénaturation par la chaleur est fondamental pour la qualité du marquage.

d) dénaturation thermique ménagée

- plonger les lames dans une solution ionique équilibrée par exemple : le liquide de Earle à pH 6,5 pendant une durée de 10 à 20 minutes, ce liquide est maintenu dans un bain-marie à 87°C très exactement. Si après ce traitement l'aspect des chromosomes n'est pas suffisamment modifié, il faut prolonger le temps de dénaturation.
- les lames sont alors immédiatement rincées à l'eau courante pendant 5 minutes, puis plongées pendant 10 minutes dans une solution constituée de :
 - solution de Giemsa R.....4 ml
 - tampon phosphaté à pH 6,7.....4 ml
 - eau bidistillée.....92 ml
- les lames sont rincées quelques secondes à l'eau courante
- observation au microscope après séchage à l'air libre.

Il est à noter que cette technique fut retenue pour l'étude du caryotype de notre proposante D. R.

Le système des bandes T permet, après dénaturation thermique précédemment décrite selon la méthode de DUTRILLAUX, de faire une coloration par l'acridine orange, pendant 20 minutes, à une concentration de 5 mg/100 ml, tamponnée à pH 6,7 par du tampon phosphaté. C'est pour une solution ayant agi pendant 15 minutes que la coloration donne des résultats les plus intéressants ,

la fluorescence est alors bicolore si l'on observe les préparations en lumière ultra-violette.

- verte intense au niveau de nombreuses extrémités télomériques
- le reste des chromatides étant orange vif avec des bandes vertes intercalaires sur les chromosomes 11, 19, 22.

Si la durée de coloration est supérieure à 15 minutes l'intensité de la coloration orangée diminue progressivement. En raison de la localisation terminale ou télomérique des bandes, DUTRILLAUX propose de les appeler : bandes T.

Ce système de marquage T tout en étant localisé aux mêmes endroits que les bandes R permet une bien meilleure reconnaissance des chromosomes principalement les chromosomes 22 permettant de les distinguer sans équivoques des 21.

Méthode d'identification des chromosomes par la digestion enzymatique.

DUTRILLAUX et coll, en 1971, mettent la technique au point, ils furent suivis dans cette voie par FINAZ et DE GROUCHY en 1971 et 1972, SEABRIGHT en 1971 et WANG et FEDOROFF en 1972. Les bandes mises en évidence par la digestion correspondent aux bandes Q (quinacrine) et aux bandes G (Giemsa) et sont, par conséquent, complémentaires ou inverses des bandes R.

Technique :

- les lames fixées sont incubées à 37° C dans une solution à 0,05 mg/ml d'enzyme protéolytique dans de l'eau ajustée au pH 7,5 par de la soude. Le temps d'incubation varie entre 3 et 5 minutes, le temps correct doit être recherché en utilisant des lames tests.

- colorer ensuite normalement par la solution de Giemsa pendant 15 minutes.

- utilisation soit de la :

- pronase (750 u de tyrosine /mg, Kaken Chemical Co, Calbiochem) soit de :

- l'alpha chymotrypsine (50 u de tyrosine /mg Sigma)

Il n'existe aujourd'hui aucune explication satisfaisante pour rendre compte de la topographie des bandes observées.

b) Identification du fragment chromosomique supplémentaire par dénaturation des chromosomes

Nous avons utilisé la méthode de DUTRILLAUX et LEJEUNE décrite dans la première partie de ce chapitre. Cette méthode donne en effet les résultats les plus nets et les plus faciles à interpréter. Elle permet notamment de distinguer très facilement les chromosomes 21 des chromosomes 22. Elle nous a donc permis, d'emblée, d'identifier le chromosome porteur de la translocation comme un chromosome 21. En effet, parmi les trois petits acrocentriques, nous avons mis en évidence deux chromosomes 22 reconnaissables à l'importance de la zone colorable sur les bras longs et un seul chromosome 21. Le chromosome supplémentaire est donc nécessairement le 21 manquant porteur d'un fragment supplémentaire à identifier.

Effectivement l'examen attentif de ce chromosome montre une zone centromérique claire suivie d'une zone foncée, disposition compatible avec la structure du chromosome 21. La translocation 22/22 est donc infirmée définitivement par ces aberrations. Les données cliniques n'étant pas en faveur d'une trisomie 22 totale ou partielle, il nous faut rechercher si le chromosome anormal est compatible avec une translocation 21/21.

Comme nous l'indiquions au début de ce travail, les trisomies par translocation du chromosome 21 sont rares par rapport aux trisomies libres et dans la très grande majorité des cas le chromosome 21 supplémentaire s'attache par fusion centrique à un autre acrocentrique de la série D ou G, la fusion étant donc réalisée au niveau des zones centromériques respectives. Toute translocation s'accompagne d'une perte de substance au niveau de la zone de fusion ; il s'agit de la perte d'un des centromères, de deux bras courts et de tous les satellites, cette perte ne doit pas concerner un matériel génétique important dans ce syndrome car les trisomies par translocation présentent les signes typiques de mongolisme décrits dans les trisomies libres et on ne peut distinguer cliniquement une trisomie par translocation.

Très exceptionnellement, le chromosome 21 supplémentaire est transloqué sur l'extrémité distale d'un autre acrocentrique, dans ce cas, deux possibilités peuvent être envisagées :

- a) Il s'agissait à l'origine d'une fusion centrique du type habituel, puis est intervenue une inversion péricentrique (cf figure I) -(II A)

- b) Il s'agit d'une translocation "en tandem", les deux chromosomes 21 étant soudés par leur extrémité distale, la zone centromérique de l'un des deux étant éliminée. (cf figure I) - (III)

Lorsqu'on ne disposait pas encore des techniques modernes d'identification des chromosomes, il n'était pas possible de trancher entre ces deux possibilités sur l'aspect global du chromosome aberrant. Seule la présence des satellites (parfois difficiles à mettre en évidence) signalait la translocation en tandem.

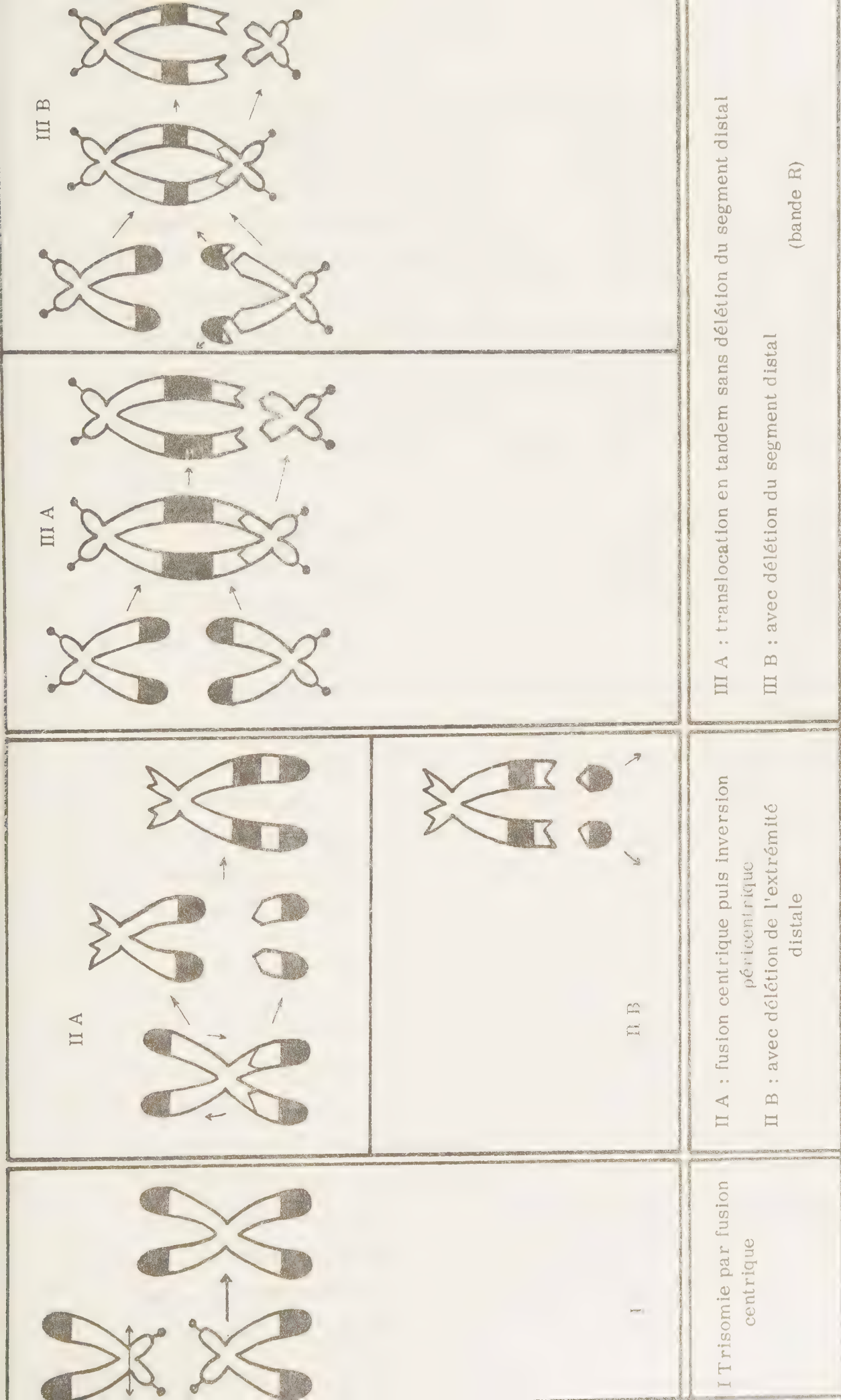


Figure I : Les différentes modalités de translocation 21/21.

La structure typique des bandes R du chromosome 21 représentée figure I permet d'imaginer l'aspect que doit présenter le chromosome anormal dans les deux cas. Il est certain que l'image que nous avons obtenue évoque la seconde possibilité -(cf figure I)-. Les satellites n'étant pas bien visibles, nous n'avons pas tenu compte de ce paramètre, mais l'aspect du chromosome évoque une fusion en tandem des deux chromosomes 21 avec perte probable de la zone centromérique de l'un d'entre eux. D'autre part la zone foncée située dans la région médiane du chromosome aberrant n'étant pas deux fois plus épaisse que la bande R d'un chromosome 21, on peut penser qu'il y a eu perte d'une partie de cette bande R pour l'un des chromosomes 21 (III B).

Il pourrait également s'agir d'une fusion centrique suivie d'une inversion péricentrique mais avec perte de toute la bande R distale - cf figure I (II B) mais l'image que nous avons obtenue semble évoquer davantage une translocation en tandem.

Quoi qu'il en soit, dans les deux cas il s'agirait d'une trisomie 21 partielle. Les cas de trisomie partielle libre sont rares dans la littérature mais présentent un grand intérêt car on peut apprécier la perte de substance du chromosome supplémentaire en le comparant aux deux autres et mettre cet aspect en parallèle avec les données cliniques. Nous avons relevé 4 publications concernant des trisomies partielles libres : NEU et coll, 1971.

DENT et coll, 1963.

HALL et coll, 1963.

ILBERY et coll, 1961.

Le chromosome supplémentaire avait, dans ces cas, perdu un fragment distal plus ou moins important et les stigmates de mongolisme présentés par les patients étaient plus ou moins incomplets. D'après ces observations il paraît probable que la partie proximale juxta-centromérique du chromosome a moins d'importance pour la réalisation du mongolisme que la partie distale. NEU et coll. insistent sur le fait que le développement intellectuel paraît moins affecté que dans le cas de mongolisme complet. Il en est de même dans l'observation de ROSECRANS (1971) concernant une trisomie 21 partielle avec translocation sur un chromosome D.

FINLEY et coll (1965) suggèrent que l'effet de la trisomie 21 sur l'intelligence et les signes physiques de cette trisomie sont dissociables et portés par des zones distinctes sur le chromosome.

Dans le cas de D. R. l'attitude non coopérative de la famille nous a empêchés de faire évaluer son quotient intellectuel.

En ce qui concerne les signes physiques de mongolisme le cas de D. R. semble bien entrer dans le cadre des trisomies partielles.

Les cas de translocation en tandem d'un chromosome 21 sont exceptionnels. Dans deux observations il s'agit de translocation en tandem avec conservation totale des deux chromosomes transloqués et syndrome typique de mongolisme (LEJEUNE et coll. 1965, GILLOT et coll. 1972). Dans une autre observation (ZELLWEGER et coll. 1968) les auteurs interprètent l'anomalie chromosomique comme une translocation suivie d'inversion péri-centrique sans preuve morphologique convaincante. Le cas décrit par WARKANY (1963) semble comparable à celui de D. R. dans la mesure où il concerne un syndrome mongolien partiel expliqué par une translocation 21/21 en tandem avec délétion d'un des deux chromosomes intéressés par la translocation. Comme chez D. R., les dermatoglyphes ne montraient pas de signes de mongolisme mais, à part un certain retard de maturation osseuse, on n'a noté aucun signe d'hypothyroïdisme chez la patiente de WARKANY qui se distingue donc cliniquement de D. R.

En définitive le cas de D. R. illustre particulièrement bien la nécessité d'une confrontation attentive entre les données de la clinique et celles du caryotype. En effet, le problème de l'identification du chromosome supplémentaire n'a pu être résolu que grâce aux données cliniques orientant vers une trisomie 21 partielle. L'utilisation de la technique de dénaturation ménagée des chromosomes, seule, n'aurait pas suffi pour cette identification. D'autre part, l'association de trisomie et d'hypothyroïdisme présente ici un grand intérêt car elle soulève un problème étiologique qui a été beaucoup discuté et n'est pas encore entièrement élucidé.

IV - CONCLUSIONS

L'observation qui fait l'objet de notre thèse concerne une jeune fille de 24 ans, présentant une association de signes de trisomie 21, d'hypothyroïdisme et d'un diabète. D'autre part, son caryotype présentait un chromosome anormal dont la constitution et l'identification ont fait l'objet de recherches dont nous proposons ici les résultats. Nous avons eu recours pour cette identification aux nouvelles techniques de dénaturation des chromosomes ainsi qu'à une confrontation des données cliniques et cytogénétiques.

Les signes de trisomie

Sur le plan clinique, les signes de trisomie sont partiels : on note un retard mental, des fentes palpébrales obliques en bas et en dedans, une racine du nez aplatie et élargie avec une ensellure très prononcée, ainsi qu'une certaine hyperlaxité ligamentaire. Par contre la langue est normale, les oreilles également, les dermatoglyphes n'ont pas les caractères de la trisomie 21 notamment il n'y a pas de pli palmaire transverse unique. Il n'existe pas d'épicanthus, pas de brachycéphalie, les dents sont normales. Ce tableau incomplet suggère soit une trisomie 21 en mosaïque, soit une trisomie 21 partielle dans laquelle le chromosome supplémentaire aurait subi une délétion.

L'hypothyroïdisme

Il a été établi par un bilan thyroïdien effectué à l'occasion d'une hospitalisation. L'association de trisomie 21 avec une atteinte thyroïdienne a fait l'objet de nombreux travaux. Depuis la découverte par MELLON et Coll. (1963) de la présence fréquente d'anticorps antithyroïdiens dans le sang de trisomiques, on a pu montrer la présence éventuelle de ces anticorps chez les mères d'enfants trisomiques mais aussi chez les frères et les soeurs. Ceci suggère l'existence d'un facteur héréditaire pléiotrope responsable de la formation d'anticorps antithyroïdiens et déterminant par ailleurs un risque accru d'aberrations chromosomiques dans la descendance. Il y aurait là une étiologie possible pour les cas d'hypothyroïdisme associés à la trisomie 21.

L'association de trisomie 21, d'hypothyroïdisme et de diabète paraît très rare: nous n'en avons relevé qu'un cas.

Le caryotype

Nous avons mis en évidence dans le caryotype l'absence de mosaïque : toutes les cellules comportent en effet l'absence d'un chromosome du groupe G et l'existence d'un chromosome acrocentrique inclassable ressemblant à un chromosome D.

A priori, un certain nombre d'éventualités . pouvaient être envisagées :

I) La translocation d'un fragment chromosomique quelconque sur un chromosome du groupe G est à écarter car les signes de trisomie orientent vers l'idée d'une translocation G/G/

II) La translocation G/G/ pourrait être envisagée comme une translocation 21/21, 21/22 ou 22/22. Dans les deux derniers cas, on aurait des signes différents de ceux de la trisomie 21. HSU, en 1971, a en effet présenté un ensemble de signes qui caractériseraient la trisomie 22, à savoir : un retard mental, un retard staturo-pondéral, une microcéphalie et une micrognathie, des oreilles malformées et implantées bas. Le cas qui nous intéresse ne paraît pas concorder avec ce tableau.

III) L'éventualité la plus probable est une translocation 21/21 avec délétion de l'un des chromosomes 21 réalisant une trisomie 21 partielle. Ces translocations sont le plus souvent réalisées par fusion centrique. Dans le cas de D. R. l'image chromosomique évoque plutôt une translocation 21/21 en tandem. La dénaturation des chromosomes permet en effet d'identifier dans les chromosomes G deux chromosomes 22 bien reconnaissables et un 21 également typique. Le chromosome 21 manquant est remplacé par un chromosome plus long dans lequel on pourrait identifier un chromosome 21 entier et un chromosome 21 ayant perdu l'extrémité distale de ses bras longs. Ces deux chromosomes paraissent associés par leurs extrémités distales.

V - BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. AARSKOG D., 1969 ,
Autoimmune thyroid disease in children with mongolism.
Arch. Dis. Child. 44 , 454-460
2. BACK F., DORMER P., BAUMANN P., OLBRICH E., 1967 ,
Trisomy 21 or 22 in Down's syndrom?
Lancet I , June 3 , 1228
3. BASTENIE P.A., NEVE P., BONNYNS L., CHAILLY P., 1967,
Clinical and pathological significance of asymptomatic atrophic
thyroiditis . A condition of latent hypothyroidism.
Lancet I , 915
4. BASTENIE P.A., VANHAELST L., HAYEZ F., 1969,
Autoimmunité et pathologie thyroïdienne dans les familles de su-
jets mongoliens .
Bull. Acad. R. Med. Belg. 7ème série , 8 , 865.
5. BENDA C.E. , 1937,
Mongolisme et crétinisme : étude des manifestations cliniques et
de la pathologie générale de la déficience pituitaire et thyroï-
dienne .
Am. J. Psy. Baltimore
6. BODIAN M., WHITE L.L.R., CARTER O., LOW J.H., 1952 ,
Congenital duodenal obstruction and mongolism.
Brit. Med. J. 77, 47
7. BOUE J., BOUE A., 1973,
Les avortements spontanés humains. Etudes cyto-génétiques et
épidémiologiques .
Rev. Franc. gynec., 68 , II , 625-643

8. BUHLER E.M., MEHES K., MULLER H., STALDER G., 1972,
 Cat-eye syndrom, a partial trisomy 22.
 Hum. Genet. 15 , 150-162

9. BURGIO G.R., SEVERI F., ROSSONI R., VACCARO R., 1966,
 Autoantibodies in Down's syndrom.
 Lancet , 1 , 497-498

10. CASPERSSON T.L., ZECH C., JOHANSSON , MODEST E.J., 1970,
 Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent
 agents .
 Chromosoma (Berl.) 30 , 215-227

11. CONE T.E., 1954,
 Diabetes mellitus in a mongoloid.
 J. Med. Soc. N-Jersey , 51 , 66

12. CONFERENCE DE GENEVE , 1966 ,
 Cytogenetics Bâle , 5 , 361-393

13. CUMMINS H., MIDDLE C., 1926 ,
 Palmar and plantar epidermal ridge configurations dermatoglyphics
 in European-Americans.
 Amer. J. Phys. Anthropol. 9 , 471-502

14. CUMMINS H., MIDDLE C., 1961,
 Finger prints , palms and soles.
 Ed. Dover Publications

15. DALLAIRE L., FLYNN D., 1967,
 Frequency of antibodies to thyroglobulin in relation to gravidity
 and to Down's syndrom.
 Canad. Med. Ass. J. 97 , 209

16.

DALLAIRE L., KINGSMILL-FLYNN D., 1967,
Infectious hepatitis and Down's syndrom.
Lancet , 2 , 26 , 467

17.

DALLAIRE L., KINGSMILL-FLYNN D., LEBOEUF G., 1968,
Thyroid antibodies in relation to infectious hepatitis and Down's
syndrom.
J. Ment. Res. 12 , 93

18.

DEGENHART , 1974,
Chromosomal aberrations .
Compte rendu de la réunion sur la tératogénèse médicamenteuse de
l'Académie Suisse des Sciences Médicales .
sous presse

19.

DELABRE M., GNAMEY D., ZETWOOOG T., FONTAINE G., 1970,
Etude des dermatoglyphes dans le myxoedème congénital .
Lille Med. 15 , 7 , 1055-1058

20.

DENT T., EDWARDS J.H., DELHANTY J.D.A., 1963,
A partial mongol .
Lancet , 2 , 484-487

21.

DEV V.G., WARBURTON D., MILLER O.J., MILLER D.A. , ERLANGER
B.F., BEISER S.M., 1972,
Consistent pattern of binding of anti-adenosine antibodies to human
metaphase chromosomes .
Exp. Cell. Res. 74 , 288

22.

DONIACH D., RCITT I.M., POLANI P.E., 1968,
Thyroid antibodies and sex-chromosome anomalies .
Proc. Roy. Soc. Med. 61 , 278

23.

DOUGLAS M., DANIEL S., SIMON J.L., 1968 ,
Down's syndrom hypothyroidism and diabetes mellitus .
J. Pediat. 72 , 5 , 697-699

24. DUBOIS M., BOUREAU M., 1964,
Complications extra-cardiaques du mongolisme.
Rev. Prat. XIV, 1, 47
25. DUTRILLAUX B., de GROUCHY J., FINAZ C., LEJEUNE J., 1971,
Mise en évidence de la structure fine des chromosomes humains
par digestion enzymatique (pronase en particulier).
Académie des Sciences de Paris, 273, 587-588
26. DUTRILLAUX B., LEJEUNE J., 1971,
Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain.
Académie des Sciences, 272, 2638
27. DUTRILLAUX B., LEJEUNE J., 1971,
Reconnaissance des chromosomes du groupe G par la méthode
de dénaturation ménagée.
Experimental Cell. Research. 219, 356
28. ENGEL E., 1967,
Autoantibodies and chromosomal aberrations.
Lancet, 1, 1271
29. ENGEL E., FORBES A.P., 1963,
Further observations on the association of Hashimoto's thyroiditis
and thyroid antibodies with Turner's syndrome.
Harper Hosp. Bull. 21, 83
30. FIALKOW P.J., 1964,
Autoimmunity : a predisposing factor to chromosomal aberration ?
Lancet, 1, 474
31. FIALKOW P.J., 1966,
Autoimmunity and chromosomal aberrations.
Am. J. Hum. Genet. 18, 93

32. FIALKOW P.J. , 1967 ,
Autoantibodies and chromosomal aberrations .
Lancet , 1 , 1106

33. FIALKOW P.J. , HECHT F. , UCHIDA I.A. , MOTULSKY A.G. , 1965 ,
Increased frequency of thyroid autoantibodies in mothers of patients
with Down's syndrom.
Lancet , 2 , 868

34. FINAZ C. , de GROUCHY J. , 1971 ,
Le caryotype humain après traitement par l'alpha-chymotrypsine.
Ann. Génét. 14 , 309

35. FINAZ C. , de GROUCHY J. , 1972 ,
Identification of individual chromosomes in the human caryotype
by their banding pattern after proteolytic digestion.
Human Genetik , 15 , 249

36. FINLEY S.C. , FINLEY W.H. , PHILLIPS C. , ROSECRANS C.J. , 1965 ,
Exceptional intelligence in a mongoloïd child of a family with a
13-15 / partial 21 (D/partial G) translocation.
New England Journal of Medicine , 272 , 1089-1092

37. FORD E.H.R. , 1973 ,
Human chromosomes .
Acad. Press. London

38. GILLOT F. , de BERRANGER P. , DECOBERT G. , BODIN C. , ANDRE
M-J , 1972 ,
Trisomie 21 avec translocation G/G en tandem.
Archives Médicales de l'Ouest , 4 , 3 , 233-238

39. GRUMBACH M.M. , MORISHIMA A. , 1964
X-chromosome abnormalities in gonadal dysgenesis : DNA-replication
of structurally abnormal X-chromosomes ; relation to thy-
roid disease.
J. Pediatr. 65 , 1087

40. GUSTAVSON K.H. , HAGBERG B. , FINLEY S.C. , FINLEY W.H. 1962.
An apparently extra autosomal in two severely retarded sisters with multiple malformations .
Cytogenetics 1 , 32-41
41. HALL B. , 1963 ,
Down's syndrom (mongolism) with a morphological Philadelphia chromosome.
Lancet , 1 , 558
42. HAYLES H.W. , HINRICHS W.L. , TAUXE W.N. , 1965 ,
Thyroid disease in Down's syndrom.
Pediatrics 36 , 608
43. HSU L.Y.F. , 1971 ,
Trisomy 22 : A clinical entity.
J. of Pediatrics , 79 , 1 , 12-19
44. ILBERY P.T.L. , LEE C.W.G. , WINN S.M. , 1961 ,
Incomplete trisomy in a mongoloïd child exhibiting minimal stigmata.
Med. J. Australia , 2 , 182-184
45. JACOBS P. , MELVILLE M. , RATCLIFFE S. , 1974 ,
A cytogenetic survey of 11680 newborn infants.
Ann. Hum. Genet. London , 37 , 359-376
46. LECUYER J. , 1958 ,
Le mongolisme. Principaux problèmes médicaux , psychologiques et sociaux.
Thèse Lille .
47. LEJEUNE J. , BERGER R. , VIDAL O.R. , RETHORE M.O. , 1965 ,
Un cas de translocation G/G en tandem.
Ann. Génét. 8 , 60 -62

56. OLIVIER , 1871,
Cité par LECUYER (1958)
57. PENROSE L.S., 1949,
Familial studies on palmar patterns in relation to mongolism.
Hereditas Lund , vol. suppl. 412-416.
58. PENROSE L.S., 1954,
Mongolian idiocy (mongolism) and maternal age.
Ann. N. Y. Acad. Sc. 57 , 494.
59. PENROSE L.S. , 1963,
Finger-prints , palms and chromosomes.
Nature 197, 933-938
60. PENROSE L.S., 1967,
A suggested use of dermatoglyphic analysis in mongolism.
Mongolism
Ciba Foundation , Study group n° 25
61. PONGIGLIONE R., BEZANTE T., 1965,
Mongolismo e diabete mellito. Descrizione di 3 casi.
Minerv. Pediat. Turin , 17 , 4 , 178
62. RICHARD B.W., 1967,
Jour. Ment. Subnorm. 13 , 3-13
63. ROSECRANS C.J., 1971,
A longitudinal study of exceptional cognitive development in a
partial translocation Down's syndrom child.
Am. J. of Mental deficiency 76 , 3 , 291-294
64. ROWE R.D., USHIDA I.A., 1961,
Cardiac malformations in mongolism. Prospective study of 184
mongoloid children.
Amer. J. Med. 31 , 726

65. RUVALCABA et Coll.
Cité par VERMA I.C., GHAI O.P., 1971
66. SAXENA K.M., PRYLES C.V., 1965,
Thyroid function in mongolism.
J;Pediatr. 67 , 363
67. SCHULLER D., KOOS R., SIEGLER J., HORVATH L., 1970,
Thyroid autoantibodies and satellite associations in Down's syndrome.
Hum. Hered. 20 , 1 , 13-18
68. SEABRIGHT M., 1971,
A rapid banding technic for human chromosomes.
Lancet , 2 , 971
69. SEGUIN E., 1846,
Le traitement moral , l'hygiène et l'éducation des idiots.
1 vol. Paris , J.B. Baillière
70. SHER D.A., JOFFE H.H., 1954,
Familial hemolytic jaundice with mongolism and diabetes mellitus.
Lancet , 74 , 8
71. STOLLER A., COLLMANN R.D., 1965,
Lancet 2 , 1221
72. SUMMER A.T., EVANS H.J., BUCKLAND R.A., 1971,
New technics for distinguishing between human chromosomes.
Nature New Biol. 232 , 31
73. TURPIN R., CARATZALI A., ROGIER H., 1937,
Etude étiologique de 104 cas de mongolisme et considérations
sur la pathogénie de cette maladie .
Rapport au 1er Congrès Fédération Internat. Latine des Sociétés
d'Eugénique , Paris , Masson et Cie éd. 154-164

74. TURPIN R., LEJEUNE J., 1953,
Etude dermatoglyphique de la paume des mongoliens et de leurs
parents et germains .
Sem. Hôp. Paris , 3904-3910
75. TURPIN R., LEJEUNE J., 1965,
Les chromosomes humains (caryotype normal et variations patho-
logiques) .
Gauthier-Villars édit. Paris
76. TURPIN R., LEJEUNE J., BEAUPERE G., 1955,
Intérêt embryogénique de l'étude des dermatoglyphes dans les mal-
formations des mains.
Sem. Hôp. Paris , 31 , ann. Rech. Med. n°3
77. UCHIDA I.A., RAY M., Mc RAE K.N., BESANT D.F., 1968,
Familial occurrence of trisomy 22.
Amer. J. Hum. Genet. Mars 1968
78. VALLOTTON M.B. , FORBES A.P., 1967,
Autoimmunity in gonadal dysgenesis and Klinefelter's syndrom.
Lancet , 1 , 648
79. VANHAELST L., HAYEZ F., BONNYNS M., BASTENIE P.A., 1969,
Pathologie thyroïdienne et troubles chromosomiques .
Ann. Endocr. 30 , 5 , sept. oct. 659-667
80. VANHAELST L., HAYEZ F., BONNYNS M., BASTENIE P.A., 1970,
Thyroid autoimmune disease and thyroid function in families of
subjects with Down's syndrom.
J. Clin. Endocr. 30 , 792
81. VERMA I.C., GHAI O.P., 1971,
Hypothyroidism in children with mongolism.
Indian Journ. Pediatrics , Vol. 38 , n° 280

82. WALBAUM R., FONTAINE G., 1966,
Ce que le médecin doit savoir de l'étude des dermatoglyphes.
Lille Med. 11, 9, 1036-1044
83. WALBAUM R., SAMAILLE G., SCHARFMAN W., MAILLARD E., 1970
Le problème de la trisomie 22.
Pédiatrie de Lyon, 25, 2, 133-143
84. WANG H.C., FEDOROFF S., 1972,
Banding in human chromosomes treated with trypsin.
Nature New Biol. 235, 52
85. WARKANY J., SOUKUP S.W., 1963,
A chromosomal abnormality in a girl with some features of Down's
syndrom (mongolism).
J. Pediat. 62, 890-894
86. WILLIAMS E.D., ENGEL E., FORBES A.P., 1964,
Thyroiditis and gonadal dysgenesis.
New England J. Med. 270, 805
87. ZELLWEGER H., MIKAMO K., ABBO G., 1963,
An unusual translocation in a case of mongolism.
J. Pediat. 62, 225-229
-

